IZADORA NOGUEIRA FONTE BOA

**Desempenho de uma amostra de pacientes com
esclerose múltipla remitente-recorrente em
memória episódica verbal: um estudo longitudinal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Correa Miotto

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Boa, Izadora Nogueira Fonte
Desempenho de uma amostra de pacientes com
esclerose múltipla remitente-recorrente em memória
episódica verbal : um estudo longitudinal / Izadora
Nogueira Fonte Boa. -- São Paulo, 2017.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientadora: Eliane Correa Miotto.

Descritores: 1.Esclerose múltipla 2.Estudos
longitudinais 3.Memória episódica 4.Neuropsicologia

USP/FM/DBD-411/17

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”.

Carl Sagan

Aos meus pais, Célio e Lêda, pelo carinho, confiança e paciência depositados em mim. Aos meus irmãos, Célio e Átila, que são também a maior fonte de amor e aconchego.

A todas psicólogas e neurocientistas que participaram positivamente da minha identidade profissional: Adriana Aguilár, Etelvina Lucas, Fabrícia Loschiavo, Jacqueline de Cássia, Kênia Campanholo, Viviane Amaral, Rose Prado.

Ao meu filho, que ainda não nasceu, mas que já transformou a construção de quem eu sou. Ao Thiago, pai do meu filho, pelo suporte afetivo e zelo constante.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Eliane Correa Miotto, neuropsicóloga e docente da pós-graduação do departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Agradeço pela oportunidade para a realização deste projeto. É motivo de orgulho ser orientada por uma das precursoras da neuropsicologia no Brasil e que contribuiu de forma significativa para que este conhecimento fosse mais sistematizado e científico em nossas práticas clínicas.

À Dra. Maria Concepción García Otaduy, física do departamento de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Agradeço pela atenção, prontidão, acessibilidade e paciência em me auxiliar nos momentos necessários.

À Kenia Repiso Campanholo, neuropsicóloga da Divisão de Psicologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e confiança em delegar a mim a coleta da amostra do presente estudo. Agradeço também todo o aprendizado que me forneceu no tempo que estivemos próximas.

À Carolina de Medeiros Rimkus, médica assistente do setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Agradeço pelas orientações e auxílios.

À Dra. Samira Luisa Apóstolos Pereira, médica neurologista do serviço de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda na coleta dos dados nos prontuários dos pacientes e pela avaliação neurológica realizada nos mesmos. Agradeço também pela hospitalidade e pelas explicações médicas acerca da doença.

Ao Dr. Thiago de Faria Junqueira, médico neuroimunologista, ex-*follow* do ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, responsável pelo projeto que forneceu os dados do *baseline* para o presente estudo. Agradeço pela confiança e atenção.

Ao Prof. Dr. Dagoberto Callegaro, responsável pelo serviço de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Agradeço pela oportunidade e incentivo para a realização deste projeto, bem como no auxílio na coleta de dados clínicos de pacientes.

À Melissa de Almeida Rodrigues Machado, neuropsicóloga e professora atualmente na Universidade do Pará - Belém, por fornecer os dados cognitivos dos pacientes, que foram coletados por ela no *baseline*.

À Dra Claudia da Costa Leite, chefe do setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que forneceu o espaço para coleta de dados no *follow-up*.

Aos pacientes e voluntários que participaram do estudo, pela disposição e contribuição. Este trabalho não seria possível sem a presença e a benevolência de vocês.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	6
2.1	Objetivo Geral	7
2.2	Objetivos específicos	7
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1	Esclerose Múltipla	9
3.1.1	Esclerose múltipla: conceito e aspectos históricos	9
3.1.2	Epidemiologia	10
3.1.3	Critérios diagnósticos da EM.....	11
3.1.4	Formas clínicas da EM.....	14
3.2	Esclerose Múltipla e Cognição	16
3.2.1	Cognição.....	18
3.2.1.1	Memória.....	18
3.2.1.2	Atenção.....	20
3.2.1.3	Função executiva.....	21
3.2.1.4	Interdependência entre a atenção, funções executivas e memória.....	23
3.2.2	Perfil neuropsicológico da EM.....	25
3.2.3	Déficit de Memória Episódica na EM.....	26
3.2.4	Avaliação neuropsicológica na Esclerose Múltipla	28
4	MÉTODOS	32
4.1	Participantes e procedimentos	33
4.2	Instrumentos	38
4.2.1	Avaliação neuropsicológica	38
4.2.2	Avaliação da incapacidade física	41
4.3	Análise Estatística.....	41
5	RESULTADOS	44
5.1	Caracterização da amostra	45
5.2	Resultados da Avaliação Neuropsicológica.....	48
5.2.1	Desempenho dos pacientes em MEV, atenção e função executiva longitudinalmente	48
5.2.2	Desempenho dos pacientes no momento do baseline em MEV, atenção e função executiva em relação ao grupo de controles e em relação a dados normativos de uma amostra de sujeitos da mesma idade	50

5.2.3	Desempenho dos pacientes no momento do follow-up em MEV, atenção e função executiva em relação ao grupo de controles e em relação a dados normativos de uma amostra de sujeitos da mesma idade	53
5.2.4	Correlação de tarefas de atenção e função executiva nas tarefas de MEV	55
5.2.5	Correlação de variáveis clínicas, sociodemográficas e de incapacidade física nas tarefas de MEV.....	56
6	DISCUSSÃO.....	57
6.1	Caracterização do déficit de MEV nos pacientes com EM.....	58
6.2	Evolução dos pacientes nas tarefas de MEV com o passar do tempo.....	60
6.3	Influência de variáveis clínicas e de incapacidade física no desempenho dos pacientes nas tarefas de MEV.....	62
6.4	Limitações do estudo	63
7	CONCLUSÕES.....	64
8	ANEXOS.....	66
9	REFERÊNCIAS	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVDs	- Atividades de Vida Diária
BDI	- <i>Beck Depression Inventory</i>
BiCAMS	- <i>Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis</i>
BNT	- <i>Boston Naming Test</i>
BRN-B	- <i>Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests</i>
BVMT-R	- <i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i>
CIF	- Classificação Internacional da Funcionalidade
COWAT	- <i>Controlled Oral Word Association Test</i>
CVLT	- <i>California Verbal Learning Test</i>
DIP-HC	- Divisão do Instituto de Psicologia - Hospital das Clínicas
DIS	- <i>Dissemination of Lesions in Space</i>
DIT	- <i>Dissemination of Lesions in Time</i>
D-KEFS	- <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i>
DMTs	- <i>Disease Modifying Therapies</i>
DP	- Desvio-Padrão
EDSS	- Expanded Disability Status Scale
EM	- Esclerose Múltipla
EMPP	- Esclerose Múltipla Primariamente-Progressiva
EMRR	- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
EMSP	- Esclerose Múltipla Secundariamente-Progressiva
HADS	- <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HVLT-R	- <i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i>
JLO	- <i>Judgment of Line Orientation Test</i>
LCR	- Líquido cefalo-raquidiano
MACFIMS	- <i>Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis</i>
ME	- Memória Episódica
MEEM	- Mini-Exame do Estado Mental

MEV	- Memória Episódica Verbal
MWCST	- <i>Modified Wisconsin Card Sorting Test</i>
MWS	- <i>Memory Wechsler Scale</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PASAT	- <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PP	- Primariamente-Progressiva
QI	- Quociente de Inteligência
RM	- Ressonância Magnética
RMI	- Ressonância Magnética por Imagem
ROCF	- <i>Rey-Osterrieth Complex Figure</i>
RR	- Remitente-Recorrente
SDMT	- <i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SNC	- Sistema Nervoso Central
SP	- Secundariamente-Progressiva
SPART	- <i>Spatial Recall Test</i>
SRT	- <i>Selective Reminding Test</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMT	- <i>Trail Making Test</i>
VPI	- Velocidade de Processamento de Informações
WAIS-III	- <i>Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos sobre a prevalência da EM no Brasil	11
Quadro 2 Critérios de McDonald revisados e adaptados	12
Quadro 3 - Principais baterias de avaliação neuropsicológica da EM	30
Quadro 4 - Domínios cognitivos e testes neuropsicológicos empregados para composição do respectivo z-score	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sociodemográficos da amostra de participantes	45
Tabela 2 - Dados clínicos e de incapacidade física dos pacientes	47
Tabela 3 - Resultados em z-score obtido pelos pacientes nos testes de MEV no momento do baseline vs. follow-up	48
Tabela 4 - Resultados em z-score obtido pelos pacientes nos testes de atenção e função executiva no momento do baseline vs. follow-up	50
Tabela 5 - Resultados cognitivos em z-score do grupo de pacientes na avaliação inicial vs. grupo de controles	51
Tabela 6 - Resultados dos testes de atenção e função executiva em z-score do grupo de pacientes na avaliação inicial vs. grupo de controles	52
Tabela 7 - Resultados dos testes de MEV em z-score do grupo de pacientes na segunda avaliação vs. grupo de controles	53
Tabela 8 - Resultados testes de atenção e função executiva em z- score do grupo de pacientes na segunda avaliação vs. grupo de controles	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração dos subtipos clínicos da EM de acordo com a progressão da incapacidade física dos pacientes com o passar do tempo	15
Figura 2 - Taxonomia dos sistemas de memória	18
Figura 3 - Ilustração da interdependência dos processos da atenção, memória e funções executivas	23
Figura 4 - Modelo de memória operacional proposto por Baddeley e Hitch (1974), e atualizado por Baddeley (2000)	24
Figura 5 - Como a memória de trabalho facilita a recuperação e o armazenamento da informação	25
Figura 6 - Etapas de avaliações que compuseram o estudo longitudinal, a primeira denominada Avaliação baseline e a segunda denominada Avaliação follow-up	34
Figura 7 - Número de pacientes e controles que participaram do estudo	35
Figura 8 - Bateria de exames que pacientes e controles foram submetidos	37

RESUMO

Boa INF. *Desempenho de uma amostra de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente em memória episódica verbal: um estudo longitudinal* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: independentemente do grau de incapacidade física, o declínio cognitivo tem sido considerado motivo de maior impacto em importantes aspectos da vida diária dos pacientes com Esclerose Múltipla (EM) como o gerenciamento de tarefas domésticas, participação na sociedade e manutenção do emprego. Alterações de Memória Episódica (ME) em pacientes com EM são comumente descritas na literatura, sendo observadas em 40% a 65% dos casos. Seu impacto já é observado em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) incipiente e pode ser um indicador de pior prognóstico para evolução da doença. Adicionalmente, déficits na memória verbal bem como na velocidade de processamento de informação e função executiva predizem condição ocupacional dos portadores da doença. Há vários trabalhos transversais na literatura científica que visam investigar sobre alterações cognitivas encontradas nestes pacientes. Entretanto, os estudos longitudinais são escassos e estes têm revelado resultados inconclusivos e divergentes. Além disso, tanto nos estudos transversais quanto nos estudos longitudinais, não há preocupação em caracterizar de forma aprofundada o declínio da Memória Episódica Verbal (MEV) especificamente. **Objetivo:** neste estudo, investigamos a MEV de pacientes com EMRR e sua evolução através de avaliação longitudinal. **Métodos:** vinte e nove pacientes com EMRR foram submetidos a duas avaliações neuropsicológicas realizadas entre um intervalo de tempo médio de 4,5 anos. Vinte e seis controles saudáveis foram submetidos à uma única e idêntica avaliação neuropsicológica. Considerou-se nível de significância $p < 0,05$ para delinear diferenças estatísticas entre os grupos nas análises *Mann Withney* e *Wilcoxon* pareado. **Resultados:** não houve diferença estatística nos resultados dos testes de MEV entre a primeira e a segunda avaliação neuropsicológica realizada pelos pacientes. Houve discrepância estatística nos resultados dos testes de MEV entre o grupo de controles e grupo de pacientes no momento da avaliação inicial. Em contrapartida, no momento da segunda avaliação o grupo de pacientes não se diferenciou

estatisticamente do grupo dos controles. **Conclusões:** a estabilização ou discreta melhora do desempenho dos pacientes com EMRR entre a avaliação inicial e o follow-up em testes de MEV, pode estar relacionada ao fato de que neste estudo foram incluídos predominantemente jovens adultos na amostra, com a forma clínica mais branda da doença. Possível processo de neuroplasticidade cerebral, ou mesmo inclusão de casos benignos da EM precisam ser considerados. Atrelado a isso, deve-se considerar que o breve período de follow-up pode não ter sido o suficiente para detectar possíveis déficits a longo prazo.

Descritores: esclerose múltipla; estudos longitudinais; memória episódica; neuropsicologia

ABSTRACT

Boa INF. *Performance of a sample of patients with Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting in verbal episodic memory: a longitudinal study.* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Regardless of the degree of physical disability, cognitive decline has been considered as having the greatest impact on important aspects of the daily life of Multiple Sclerosis (MS) patients, such as managing household tasks, participation in society and maintaining employment. Changes in Episodic Memory (EM) in MS patients are commonly described in the literature and are observed in 40% to 65% of cases. Its impact is already observed in patients with incipient Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and may be an indicator of a worse prognosis for disease progression. In addition, deficits in verbal memory as well as in the speed of information processing and executive function predict the occupational condition of the patients with the disease. There are several transversal works in the scientific literature that aim to investigate cognitive alterations found in these patients. However, longitudinal studies are scarce and these have revealed inconclusive and divergent results. Moreover, in both cross-sectional studies and longitudinal studies, there is no concern to characterize in depth the decline of Verbal Episodic Memory (VEM) specifically.

Objective: In this study, we investigated the VEM of patients with RRMS and its evolution through longitudinal evaluation. **Methods:** Twenty-nine patients with RRMS were submitted to two neuropsychological evaluations performed between a mean time interval of 4.5 years. Twenty-six healthy controls were submitted to a single and identical neuropsychological evaluation. A significance level of $p < 0.05$ was used to delineate statistical differences between the groups in the Mann Withney and Wilcoxon paired analyzes.

Results: There was no statistical difference in the VEM results between the first and second neuropsychological evaluation performed by the patients. There was a statistical discrepancy in the VEM results between the control group and the patient group at the time of the initial evaluation. In contrast, at the time of the second evaluation, the group of patients did not differ statistically from the control group. **Conclusions:** The stabilization or discrete improvement in the performance of RRMS patients between the initial

evaluation and the follow-up in the VEM trials may be related to the fact that in this study, predominantly young adults were included in the sample, with the mildest clinical form of the disease. Possible process of cerebral neuroplasticity, or even inclusion of benign cases of MS need to be considered. Coupled with this, one should consider that the brief follow-up period may not have been enough to detect possible long-term deficits.

Descriptors: multiple sclerosis; longitudinal studies; episodic memory; neuropsychology

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com Esclerose Múltipla (EM) manifestam clinicamente uma variedade de sintomas neurológicos, entre eles o declínio cognitivo. Tal fator tem sido considerado motivo de maior impacto em importantes aspectos da vida diária dos pacientes, como no gerenciamento de tarefas domésticas, participação na sociedade e manutenção do emprego¹.

A maior parte das pesquisas longitudinais de pacientes com EM sugere deterioração principalmente na Memória Episódica (ME) e atenção/funções executivas, especificamente na diminuição de velocidade de processamento ou alentecimento cognitivo e memória operacional^{2,3}, ocorrendo a longo prazo⁴.

Alteração na Memória Episódica, por sua vez, é descrita na literatura em 40% a 65% dos casos¹ e seu impacto pode ser observado já nos estágios iniciais na forma clínica RR da doença⁵. Um estudo longitudinal com duração de 10 anos revelou que o declínio de velocidade de processamento de informações e Memória Episódica Verbal (MEV) em pacientes com a forma Remitente-Recorrente (RR) incipiente pode ser preditivo para a evolução da forma clínica Secundariamente Progressiva (SP). Sendo a Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP) um quadro mais grave da doença torna-se de grande importância a avaliação destes domínios cognitivos nos estágios iniciais da EM⁵. Além disto, Benedict *et al.*, Rao *et al.* *apud* Chiaravalloti e DeLuca¹, identificaram que pobre desempenho, em particular

na velocidade de processamento, memória verbal e função executiva, predizem condição ocupacional dos pacientes.

Estão envolvidos na ME três estágios principais: 1) codificação, 2) armazenamento e 3) recuperação ou evocação. As informações de codificação consistem em converter entradas sensoriais em vestígios de memória que podem ser posteriormente reativados. Armazenamento é o estágio no qual as informações são mantidas para uso posterior. Finalmente, a recuperação consiste em um processo de evocação da informação codificada e armazenada⁶.

Na neuropsicologia, muitos paradigmas avaliam as três etapas desse processo para definir os déficits de ME de forma mais precisa. Se, por exemplo, o neuropsicólogo puder identificar e certificar que a informação foi bem codificada, qualquer déficit restante pode ser atribuído a um déficit de armazenamento ou recuperação⁷. O *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT) é um instrumento neuropsicológico que avalia os três processos de memória episódica supracitado no que diz respeito a informações auditivos-verbais⁸.

A natureza do declínio da ME na doença é controversa⁷. Alguns autores defendem que a dificuldade de ME é caracterizada pela ineficiência na capacidade de recordar informações aprendidas após passagem de tempo (estágio de recuperação)^{9,10}. Outros autores demonstram que é a fase de codificação de informações que é reduzida em relação a sujeitos controles. Desta forma, se é garantido que toda informação seja adquirida pelos pacientes, a capacidade de recordação tardia e armazenamento dos mesmos serão equivalentes ao desempenho dos controles saudáveis⁷. Um estudo

francês apresentou um conceito alternativo propondo que o déficit estaria em ambas as etapas supracitadas (codificação e recuperação de informações)¹¹.

Variáveis clínicas relacionadas à EM podem afetar o desempenho cognitivo dos pacientes e por sua vez precisam ser consideradas no momento de avaliar a MEV dos pacientes. Um estudo de revisão sistemática¹ relata que a deficiência cognitiva pode ser observada independentemente da duração da doença e apenas ligeiramente associada à incapacidade física. No entanto, o tipo da forma clínica da doença desempenha um papel predominante no padrão de disfunção cognitiva na EM. Na forma clínica SP geralmente há comprometimento cognitivo mais grave e evidente do que na forma clínica RR. Considerando que pacientes com EMSP são aqueles que apresentam maior tempo de doença, esta relação entre disfunção cognitiva com duração da EM e incapacidade física são confundidos com a forma clínica da doença. É importante ressaltar que a maioria dos pacientes diagnosticados com EMRR evoluem para EMSP. Além disso, a sobrevida dos pacientes com EM Primariamente Progressiva é menor.

Há vários trabalhos transversais na literatura científica que visam investigar a prevalência de disfunção cognitiva na EM e seu padrão. No entanto, os estudos longitudinais são escassos e estes têm revelado resultados divergentes, pois descrevem melhora, estabilidade ou piora dos mesmos⁴. Poucos estudos longitudinais, por sua vez, sobre alterações cognitivas de pacientes com EM foram encontrados no Brasil. Adicionalmente, tanto nos estudos transversais quanto nos estudos longitudinais, não houve caracterização de forma aprofundada ou pormenorizada do declínio da MEV.

Outra limitação encontrada nos estudos longitudinais e transversais disponíveis na literatura que visam estudar o padrão de disfunção cognitiva dos pacientes é que estes possuem amostra heterogênea no que diz respeito à forma clínica da doença¹².

Portanto, neste estudo, foi proposta a investigação longitudinal da MEV em dois tempos incluindo uma avaliação basal e outra após o período médio de 4,5 anos de doença com o objetivo de averiguar o impacto da EMRR desta amostra de pacientes na MEV neste período de tempo. Para caracterizar a MEV nos pacientes com EMRR na avaliação inicial e final, os resultados dos testes de MEV obtidos pelo grupo de pacientes foram comparados com aqueles alcançados pelo grupo de controles saudáveis. Além disso, a correlação entre a MEV e as variáveis clínicas, sociodemográficas, nível de incapacidade física e de funções atencionais e executivas foi analisada, a fim de fornecer melhor delineamento da caracterização deste domínio nas avaliações inicial e final.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar o desempenho de uma amostra de pacientes com EMRR longitudinalmente no que tange a MEV pela comparação entre duas avaliações neuropsicológicas realizadas em um intervalo de tempo médio de 4,5 anos.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar os resultados de tarefas de MEV obtidos pelo grupo dos pacientes com uma amostra de controles saudáveis.
- Correlacionar variáveis sociodemográficas como idade e escolaridade no desempenho dos pacientes em tarefas de MEV.
- Correlacionar variáveis clínicas como o uso de *Disease Modifying Therapies* (DMTs), uso de antidepressivo, humor, tempo de doença, intervalo desde o último surto e número de surtos no desempenho dos pacientes em tarefas de MEV.
- Correlacionar o nível de incapacidade física, avaliado por meio da *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), no desempenho dos pacientes em tarefas de MEV.
- Correlacionar os resultados dos pacientes nos testes de atenção e funções executivas com as tarefas de MEV em cada uma das etapas: codificação, evocação tardia e armazenamento.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Esclerose Múltipla

3.1.1 Esclerose múltipla: conceito e aspectos históricos

A esclerose múltipla é uma doença crônica autoimune caracterizada por lesões que ocorrem na bainha de mielina nos diferentes territórios do Sistema Nervoso Central (SNC), seja na medula espinhal seja no encéfalo. As lesões manifestam de forma aleatória e devido à diversidade de lesões há grande variedade de sintomas de um paciente para outro^{13,14}. As manifestações variam desde comprometimentos motores, sob a forma de paralisias, tremor ou incoordenação motora, alterações sensoriais, manifestas por anestesia, parestesias, dor, presença de fadiga, alterações emocionais e cognitivas¹⁵. A doença acomete adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade, embora possa ocorrer em crianças e pessoas mais velhas¹⁶. Como muitas doenças autoimunes, a EM é duas a três vezes mais frequente em mulheres¹⁷.

A caracterização da EM e sua descrição como um relato similar aos conceitos atuais da doença foi elaborada em meados do século XIX na Europa. Entretanto, prováveis casos da doença já eram descritos e documentados desde o século XVIII devido às manifestações típicas da doença observadas em alguns indivíduos.

As evidências encontradas na história sobre pacientes com EM basearam-se em estudos *post-mortem* na identificação de placas

esbranquiçadas no SNC em necropsias dos pacientes atreladas aos sintomas neurológicos que eram apresentados por eles^{14,18}. A causa da doença ainda é desconhecida, mas acredita-se que pode ser resultado de fatores imunológicos, genéticos e virais¹.

3.1.2 Epidemiologia

Aproximadamente 2,5 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela EM com uma média estimada de prevalência de 30/100.000 habitantes (variação de 5 a 80)¹⁹.

Considerando a distribuição geográfica da EM no mundo, a doença é mais comum em regiões temperadas do que em regiões tropicais²⁰. Entretanto, nas últimas décadas, resultados de novos estudos epidemiológicos têm encontrado um crescimento médio da prevalência e incidência da EM, questionando a distribuição embasada no gradiente latitudinal²¹.

No que diz respeito à prevalência da EM na América Latina, um estudo de revisão sistemática revelou taxas de baixa a média nesta região²². Entretanto, há alta variabilidade de acometimento da doença entre algumas cidades destas regiões. Em um estudo conduzido no Equador, na cidade de Cuenca foi encontrada taxa de prevalência mais baixa sendo de 0,75 por 100.000 habitantes, enquanto que na cidade de San Pedro Garza García, no México, em 2003, houve alta taxa de prevalência de 30 casos por 100.000 habitantes^{23,24}.

O primeiro estudo da prevalência da EM no Brasil foi conduzido no início de 1990, na cidade de São Paulo²⁵. Recentemente foi publicada uma

revisão sistemática na qual indicou que o Brasil revelou que as taxas variaram de 1,36 e 27,2 casos por 100.000 habitantes²⁶. O Quadro 1 demonstra os estudos brasileiros conduzidos por ordem cronológica.

Quadro 1 - Artigos sobre a prevalência da EM no Brasil

Autor e ano	Cidade e Estado	Taxa de prevalência (por 100.000 habitantes)
Callegaro <i>et al.</i> , 1992	São Paulo, SP	4,27
Alvarenga <i>et al.</i> , 2000	Rio de Janeiro, RJ	5,0
Callegaro <i>et al.</i> , 2001	São Paulo, SP	15,0
Rocha <i>et al.</i> , 2002	Botucatu, SP	17,0
Borgo <i>et al.</i> , 2004	Vassouras, RJ	3,18
Ferreira, <i>et al.</i> , 2004	Recife, PE	1,36
Gama <i>et al.</i> , 2004	Sorocaba, SP	16,2
Portela <i>et al.</i> , 2004	Brasília, DF	5,85
Peruchi <i>et al.</i> , 2004	Florianópolis, SC	12,2
Lopes <i>et al.</i> , 2005	Londrina, PR	14,84
Dias e Melges, 2006	Marília, SP	6,04
Fragoso <i>et al.</i> , 2007	Santos, SP	15,5
Fragoso e Pers, 2007	Santos, SP	15,54
Grzesiuk <i>et al.</i> , 2008	Cuiabá, MT	4,41
Ribeiro <i>et al.</i> , 2011	Uberaba, MG	12,5
Lana-Peixoto <i>et al.</i> , 2012	Belo Horizonte, MG	18,1
Lacativa <i>et al.</i> , 2012	Rio de Janeiro, RJ	20,0
Finkelsztejn <i>et al.</i> , 2013	Santa Maria, RS	27,2
Monteiro <i>et al.</i> , 2015	João Pessoa, PB	12

Fonte: Adaptado Gama Pereira *et al.*²⁶

3.1.3 Critérios diagnósticos da EM

Por várias décadas o diagnóstico da EM foi baseado apenas na história clínica dos pacientes bem como nos achados de exame físico, porém com o aparecimento de novas técnicas laboratoriais e o desenvolvimento tecnológico de métodos já existentes, como a Imagem por

Ressonância Magnética (IRM) e exames no líquido cefalorraquidiano (LCR), foi possível melhorar a sensibilidade no diagnóstico da doença²⁷. O exame de líquido, por sua vez, tem a função apenas de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica²⁸.

O papel do exame de IRM foi ganhando maior relevância e importância na medida em que se deu seu desenvolvimento tecnológico, o que resultou no aparecimento de novos critérios diagnósticos da EM nos anos de 2001²⁹, 2005³⁰ e o mais recente em 2010²⁸. Os critérios revisados por McDonald *et al.*²⁹ podem ser vistos no Quadro 2.

Quadro 2 Critérios de McDonald revisados e adaptados

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico em EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 9 lesões impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame de líquido; ou aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 lesão antiga impregnada pelo gadolínio; ou aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no tempo demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E. Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 lesão antiga impregnada pelo gadolínio ou aguardar novo surto.

A função principal do exame de IRM para o diagnóstico da EM é determinar se há propagação ou aparecimento de lesões inflamatórias e desmielinizantes com o passar do tempo [*Dissemination of Lesions in Time* (DIT)] e sua(s) localização(ões) [*Dissemination of lesions in Space* (DIS)] no SNC²⁸.

Em relação ao tempo, a análise de possível propagação ou aparecimento de lesões inflamatórias e desmielinizantes no percurso longitudinal pode ser demonstrada por:

- 1) Uma nova lesão T2 e/ou lesão(ões) com Gd+ no *follow-up* vista na IRM, tendo como referência a IRM realizada no *baseline*, independentemente do período em que esta foi realizada.
- 2) Presença simultânea de lesão assintomática Gd+ ou Gd- em qualquer momento.

No que diz respeito a localização, a propagação ou aparecimento de lesões inflamatórias e desmielinizantes podem ser apresentadas por uma ou mais lesão em T2 em pelo menos duas das quatro áreas do SNC, que são afetadas comumente na EM, são elas: periventricular, justacortical, infratentorial e medula espinhal.

Os critérios de McDonald *et al.*²⁹ tem resultado num diagnóstico mais precoce da EM, permitindo um melhor suporte para os pacientes e tratamento inicial. Além disso, com a melhor avaliação das lesões disseminadas no tempo e espaço há maiores chances de excluir alternativas diagnósticas.

3.1.4 Formas clínicas da EM

Três formas clínicas principais da EM são descritas na literatura: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP) e Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP)³¹.

A EMRR é a forma mais comum da doença, está presente em 80% dos casos aproximadamente¹⁵. A forma clínica RR é caracterizada por períodos de surgimento de sintomas neurológicos acentuados devido ao processo de desmielinização, embora ampla recuperação seja notada entre as crises, pois há remissão parcial ou completa dos sintomas entre os surtos^{1,15}. O intervalo mínimo entre os surtos deve ser de 30 dias, sem progressão dos sintomas entre as crises³¹. Os pacientes raramente apresentam comprometimento neurológico definitivo (sequela)³¹ e lenta progressão da incapacidade física é observada na maioria dos pacientes com EMRR³². Entretanto, a ocorrência de repetidos surtos pode causar, com o tempo, na evolução da doença, recuperação menos acentuada, aumentando o risco de sequelas³¹.

Na EMSP há piora gradual das inflamações desmielinizantes com ou sem a presença de surtos ocasionais bem como menor recuperação dos sintomas neurológicos. Ou seja, há ganho de sintomas mesmo sem a presença de surtos, o que implica em contínuo aumento da incapacidade física. Trata-se de pacientes que necessariamente foram diagnosticados previamente pela forma clínica RR e evoluíram para esta forma clínica mais progressiva da doença^{1,31}. Aproximadamente 80% dos pacientes com EMRR evoluem para EMSP¹ após um período de 10 a 20 anos de doença¹⁵.

Na EMPP há uma piora contínua e gradual dos sintomas que não são delineados por surtos e remissões em qualquer estágio da doença, pois o processo de desmielinização é constante. A EMPP caracteriza-se por instalação insidiosa e contínua de incapacidade física desde o início da doença^{1,31}. Aproximadamente 15% dos pacientes com EM apresentam a forma primária progressiva (PP)¹⁵.

Aqueles pacientes inicialmente diagnosticado com EMRR com 10 a 15 anos após o início da doença e deficiência lenta na incapacidade física demonstrada por pontuação ≤ 3 na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) são classificados com EM benigna¹⁵.

Na Figura 1, é ilustrada como se dá a progressão da incapacidade física dos pacientes com o passar do tempo em cada uma das formas clínicas da doença supracitadas.

Figura 1 - Ilustração dos subtipos clínicos da EM de acordo com a progressão da incapacidade física dos pacientes com o passar do tempo [Fonte: Adaptado de Kim e Kim³²]

3.2 Esclerose Múltipla e Cognição

Como já citado, dentre os vários sintomas neurológicos são relatados também os sintomas cognitivos na EM, que são descritos na literatura desde meados do século XIX por Charcot^{14,15}. Entretanto, a frequente ocorrência dos déficits cognitivos e sua importância clínica não foram adequadamente valorizadas pela comunidade neurológica por mais de um século¹⁵. Desta forma, muitas necessidades dos pacientes não eram compreendidas e atendidas já que não existia a consciência de como a disfunção cognitiva dos pacientes com EM causava impacto na qualidade de vida dos mesmos¹⁵.

Apenas na última década do século XX, clínicos e pesquisadores ampliaram a consciência da prevalência e grau de impacto funcional dos pacientes devido ao declínio cognitivo¹². Desde a década de 1980 pesquisas têm mostrado que o declínio cognitivo é associado comumente a EM com prevalência de 43% a 70% dos casos desde estágios mais precoces até os mais avançados¹. Os domínios cognitivos comumente descritos como comprometidos são atenção, eficiência no processamento da informação, funcionamento executivo, velocidade de processamento, e memória episódica¹⁵.

A apresentação clínica comum é a de déficits cognitivos sutis que podem variar substancialmente em gravidade e perfil entre os pacientes^{1,15}. São raros os quadros demenciais¹⁵. Os déficits cognitivos podem ocorrer independentemente do grau de incapacidade física, o que também pode contribuir na dificuldade do reconhecimento deles^{1,12}. O declínio na cognição

é mais frequentemente observado e mais evidenciado em pacientes com atividade da doença mais alta¹⁵ e nas formas mais progressivas da doença^{15,12}. Existe evidência consistente na literatura sinalizando que pacientes com EMRR apresentam menor grau de declínio cognitivo em relação as formas mais progressivas da doença^{15,12}. Já pacientes portadores de EM benigna por longo período (20 anos) apresentam declínio cognitivo em menor frequência (11%)¹⁵.

No que diz respeito ao impacto funcional, o declínio cognitivo tem sido considerado razão principal de dificuldade dos pacientes em gerenciar atividades domésticas, participação na sociedade e manutenção do emprego, independente do grau de incapacidade física^{1,12}. O declínio funcional comumente visto na EM inclui dificuldade em realizar compras independentemente, completar tarefas domésticas, lavar e passar roupas, finalizar manutenções domésticas, cozinhar, dirigir e utilizar transporte público¹.

Para melhor compreensão do padrão de disfunção cognitiva dos pacientes com EM serão descritos a seguir o conceito, classificação e subcomponentes dos domínios cognitivos mais afetados na doença bem como a interdependência entre eles.

3.2.1 Cognição

3.2.1.1 Memória

A memória é um conjunto de múltiplos sistemas articulados em série e em paralelo. Na Figura 2 consta a taxonomia da memória³³.

Figura 2 - Taxonomia dos sistemas de memória [Fonte: Miotto *et al.*³³]

Existe primeiramente uma divisão importante da memória: memória de curto prazo e memória de longo prazo³³.

A memória de curto prazo ou operacional é responsável pelo armazenamento de informações, na ordem de segundos ou de poucos minutos, e pela manutenção e manipulação da informação para a execução de funções cognitivas superiores, tais como linguagem, planejamento e solução de problemas, cálculo, compreensão, raciocínio, etc. A memória de curto prazo pode ser dividida em subsistemas específicos e independentes para diferentes modalidades de estímulos: o fonológico e o visuoespacial³³.

A memória de longo prazo é um depósito permanente de conhecimento e eventos que foram adquiridos ou ocorreram de qualquer modo desde há poucos minutos até algumas décadas atrás³⁴.

A memória de longo prazo pode ser didaticamente dividida em: memória de declarativa ou explícita, que inclui memória episódica e semântica; e memória não declarativa ou implícita, que abrange um conjunto de sistemas compreendendo habilidades motoras, perceptuais e cognitivas, pré-ativação, condicionamento clássico, habituação, sensitização e tudo que foi aprendido, mas só pode ser aferido por meio de desempenho³³.

A memória semântica trata da informação do conhecimento factual do mundo, conhecimento este que independe de contexto e é adquirido por meio de múltiplas repetições ou exposições a ele. Refere-se a conhecimento de significado de palavras, objetos, pessoas e conhecimentos gerais³⁵.

A memória episódica é responsável pela aprendizagem e pelo armazenamento de informações e eventos pessoalmente vividos em um determinado tempo e espaço. É informalmente referida como memória recente. O processo de memorização envolve três estágios: codificação, armazenamento e recuperação³³.

O estágio de codificação consiste em converter entradas sensoriais em vestígios ou traços de memória que podem ser posteriormente reativados. Armazenamento é o processo no qual as informações são mantidas para uso posterior. Esta não é uma fase passiva e requer que a informação adquirida seja consolidada (em particular durante o sono). Finalmente, a recuperação consiste em um processo de evocação da informação codificada e armazenada⁶. A evocação da informação pode ser medida imediatamente após apresentação dos estímulos a serem memorizados ou tardiamente, após período de 20 a 30 minutos³³.

3.2.1.2 Atenção

Existem na literatura diversas definições de atenção. A dificuldade conceitual entre os autores se deve ao fato de que a atenção é um processo multifacetado. Ou seja, a atenção abarca fenômenos de diferentes origens, é advinda de diferentes processos, e revela ser resultado do trabalho de um amplo sistema cognitivo³⁶.

Uma revisão dos vários modelos de atenção que leve em consideração os sintomas atencionais que comumente ocorrem após lesão cerebral sugere manutenção da atenção, a seletividade e capacidade de mudar o foco atencional como conceitos-chave teóricos com alto grau de relevância clínica³⁷.

De acordo com Sohlberg e Mateer³⁷, o constructo da atenção incorpora uma ampla variedade de funções cognitivas, abrangendo o alcance imediato da atenção; atenção focada, mantida, seletiva e dividida; bem como a velocidade do processamento da informação. Para estas autoras, o modelo clínico de atenção envolve cinco componentes.

- Atenção focada: é a habilidade básica de responder a estímulos sensoriais (visuais, táteis, auditivos) específicos.
- Atenção mantida: refere-se à habilidade de manter um comportamento coerente em resposta à duração contínua e repetitiva de uma atividade. Possui duas subdivisões: a vigilância e a memória de trabalho. A vigilância é a manutenção da atenção ao longo do tempo durante atividade contínua. Memória de trabalho é a capacidade de sustentação e manipulação ativa da informação.
- Atenção seletiva: refere-se à capacidade de livrar-se de distratores e manter a atenção mesmo diante de estímulos concorrentes.

- Atenção alternada: refere-se à capacidade de flexibilidade mental que permite ao indivíduo mudar seu foco atencional e se movimentar entre tarefas com diferentes requisitos cognitivos, controlando dessa forma qual informação será seletivamente processada. Envolve os processos de memória de trabalho.
- Atenção dividida: habilidade de responder simultaneamente a duas tarefas.

3.2.1.3 Função executiva

As funções executivas compreendem diversos processos relativamente independentes, os quais interagem entre si em uma estrutura hierárquica ou simplesmente paralela³⁸.

O conceito de funções executivas abrange a capacidade de o ser humano planejar, organizar, elaborar objetivos, metas e estratégias eficientes para alcançar objetivos, tomar decisões, resolver problemas, monitorar o comportamento, iniciar ou inibir atitudes adequadas a determinado contexto, raciocinar de maneira lógica e abstrata, sustentar, selecionar e alternar a atenção em estímulos específicos³⁸.

Solberg e Mateer³⁹ oferecem um modelo de funções executivas que considera neuroanatomicamente e cognitivamente teorias baseadas no funcionamento do lobo frontal. Foram considerados diferentes componentes das funções executivas com alta relevância clínica e que estão descritos no modelo de Norman e Shallice (1986).

- Iniciação: trata-se da habilidade de iniciar um comportamento de forma voluntária, respondendo a informações a sua volta.

- Resposta inibitória (comportamento de parada): capacidade de inibir respostas em curso ou respostas prepotentes, com comportamento flexível e com intuito de atingir um objetivo.
- Persistência na tarefa (manutenção do comportamento): habilidade de manter a atenção e persistir até completar a tarefa. A capacidade de persistência está intrinsecamente associada com a resposta inibitória.
- Organização: capacidade de controlar e administrar a informação de forma que ela fique organizada e sequenciada. Seu bom funcionamento depende da atuação da memória operacional. A identificação do objetivo, o planejamento e a noção de tempo estão relacionadas à organização.
- Pensamento criativo (criatividade, fluência, flexibilidade cognitiva): habilidade de gerar soluções para um problema devido à flexibilidade mental.
- Conscientização (monitoração e modificação do próprio comportamento): habilidade para identificar as próprias ações e sentimentos bem como de compreender e responder o *feedback* ambiental a fim de modificar o próprio comportamento.

3.2.1.4 Interdependência entre a atenção, funções executivas e memória

A memória, atenção e função executiva não são processos unitários, mas uma combinação de sistemas inter-relacionados. Tais domínios cognitivos interagem entre si de uma maneira complexa, tornando difícil discutir que um domínio não interfira nos demais. Os circuitos neuronais e as estruturas envolvidas na atenção, memória e funções executivas são largamente compartilhadas o que explica a interdependência entre os domínios cognitivos supracitados. Por este motivo, existe na literatura científica uma dificuldade de concordância conceitual ao tentar dividir ou definir os componentes da atenção, função executiva e memória. A Figura 3 realça a sobreposição entre atenção, memória e funções executivas³⁹. Talvez o melhor exemplo da interdependência destes sistemas baseie-se na área de memória de trabalho, que é um sistema fundamental envolvido em todos estes três sistemas³⁹.

Figura 3 - Ilustração da interdependência dos processos da atenção, memória e funções executivas [Fonte: Modificado de Sohlberg e Mateer³⁹]

A memória operacional é formada por subsistemas (esboço visuoespacial, registro episódico, alça fonológica) que são controlados pelo sistema “executivo central” (Figura 4)³³.

Figura 4 - Modelo de memória operacional proposto por Baddeley e Hitch (1974), e atualizado por Baddeley (2000)³⁵

O “executivo central” é um sistema modulador da atenção com capacidade limitada, responsável pela organização e processamento das tarefas e não é direcionado a uma modalidade específica^{33,35}. O “executivo central” está associado ao córtex pré-frontal e equivale ao Sistema Atencional Supervisor (SAS), proposto por Norman e Shallice (1980)³⁸.

Os subsistemas “alça fonológica” e “esboço visuoespacial” são específicos para codificar modalidades de estímulos verbais e visuoespacial respectivamente com duração temporária^{33,35}. O “registro episódico”, também subordinado ao “executivo central” é responsável por armazenar por um período maior de tempo informações e episódios. Além disso, permite a integração de diferentes sistemas e é acessível a consciência, o que possibilita o processo de evocação de material com significado, formando um elo com a memória episódica e semântica³³.

A memória operacional desempenha um papel importante para que haja armazenamento e recuperação da informação bem-sucedidos, pois está associada a uma série ativa de processos controlados, incluindo tentativas, codificação, tomada de decisão e estratégias de recuperação. A memória operacional requer não somente o armazenamento e a recuperação da informação, mas também a manipulação dessa informação para o propósito de algo. A Figura 5 ilustra como a memória de trabalho depende da recuperação e armazenamento da informação³⁷.

Figura 5 - Como a memória de trabalho facilita a recuperação e o armazenamento da informação [Fonte: Modificado de Sohlberg e Mateer³⁷]

3.2.2 Perfil neuropsicológico da EM

Embora lesões na substância cinza também são descritas na literatura científica, tradicionalmente a EM se deve a presença de lesões em substância branca e seu perfil neuropsicológico é caracterizado por lentidão cognitiva e transtornos da memória. A interrupção dos circuitos neuronais que ligam regiões corticais e subcorticais seria responsável pelo comprometimento neuropsicológico em domínios que requerem atividade

coordenada de amplas áreas cerebrais, como é o caso da memória episódica e das funções executivas. Porém a velocidade de processamento é uma das principais funções comprometidas, pois a plenitude da velocidade de processamento depende da integridade das conexões de longa distância que interligam regiões encefálicas¹³.

A literatura científica^{1,13} tem mostrado que o desempenho dos pacientes nas tarefas de atenção, memória operacional, função executiva e memória episódica mostram-se prejudicados por haver influência da diminuição da velocidade de processamento de informações nestes domínios.

A velocidade de processamento e memória operacional estão interligadas e são reconhecidas por interferirem nas demais funções cognitivas. Portanto, a frequente diminuição da velocidade de processamento em pacientes com EM pode explicar os déficits cognitivos relacionados com a doença^{1,13}. A propósito, testes que avaliam funções cognitivas superiores como, por exemplo, resistência a distratores ou funcionamento executivo podem se mostrar prejudicados devido ao componente de velocidade de processamento envolvido na tarefa¹.

3.2.3 Déficit de Memória Episódica na EM

É importante ressaltar que os processos da ME dependem tanto do direcionamento do foco atencional e da sua manutenção durante a fase de codificação, quanto das funções executivas durante o resgate das informações armazenadas. Ainda que a velocidade de processamento e a memória operacional sejam funções mutuamente dependentes, déficits de

ME têm sido associados à lentidão na velocidade de processamento da informação. Neste caso, a memória operacional exerceria menor influência. No entanto, ressalta-se que a memória operacional interferiria no processo de ME apenas em situações de exigisse alta demanda da mesma¹³.

Trabalhos recentes sobre o declínio da memória na EM sugerem que a dificuldade na recuperação do armazenamento a longo prazo foi considerada a causa primária do déficit neste domínio cognitivo¹. Mais recentemente, porém, pesquisas tem mostrado que o problema primário da memória é a aprendizagem inicial da informação¹. Pacientes com EM requerem mais repetições de informação para alcançar um critério de aprendizagem pré-determinado, mas uma vez a informação adquirida, evocação e reconhecimento mostram-se no mesmo nível que dos controles saudáveis¹. Vários fatores têm sido associados com a pobre habilidade de aprendizagem em indivíduos com EM, incluindo lenta velocidade de processar informações, disfunção executiva bem como susceptibilidade a interferências (por exemplo, dificuldade de desconsiderar estímulos irrelevantes)¹. Na concepção de alguns autores em um estudo de revisão sistemática¹, quanto mais tempo um determinado item permanece ou é repetido no depósito de curto prazo, maior é a probabilidade de que ele venha a ser transferido para o de longo prazo³⁵. Quanto mais profundo o processo de aprendizagem, maior a associação, mas a informação será lembrada⁷.

A dificuldade de memória episódica na etapa de codificação citada no parágrafo anterior é comumente descrita na literatura como dificuldade no “processamento das informações”. Para que o processamento de

informação aconteça é necessária a participação das habilidades cognitivas tais como, a velocidade de processamento de informação e a memória operacional. A memória operacional tem a função de manter e manipular a informação no cérebro por um breve período de tempo e a velocidade de processamento assegura que as informações sejam absorvidas em tempo hábil e não sejam perdidas¹.

3.2.4 Avaliação neuropsicológica na Esclerose Múltipla

Na EM a avaliação neuropsicológica regular permite monitorar a atividade da doença e acompanhar o impacto medicamentoso sobre a cognição¹³. Fatores importantes a serem investigados na avaliação neuropsicológica dos pacientes com EM são suas capacidades para realização das *Atividades de Vida Diária* (AVDs), manutenção do emprego e participação na sociedade, já que tais aspectos causam impacto significativo na qualidade de vida deles^{1,40}.

A *Classificação Internacional da Funcionalidade* (CIF)¹⁹ é um instrumento desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que visa mapear a condição de saúde do sujeito, enumerando os tipos de déficits e incapacidades. Tal mapeamento é realizado considerando os fatores contextuais que o indivíduo está inserido, por isso consideram-se características do ambiente que ele está inserido bem como características pessoais. A CIF tem desenvolvido os *core set*, que visam filtrar e selecionar os sintomas a serem investigados e que são típicos de um determinado tipo de doença facilitando a sua utilização na prática clínica. Para a EM,

especificamente, existem disponíveis um *Core Set* abrangente (Anexo A) e um *Core Set* breve (Anexo B). A descrição dos déficits e incapacidades dos indivíduos bem como identificação de barreiras e facilitadores dos fatores contextuais são, por sua vez, norteadores para o planejamento da intervenção neuropsicológica.

No que diz respeito à bateria de testes que avaliam aspectos cognitivos especificamente, existem alguns instrumentos neuropsicológicos que têm sido utilizados pela sua sensibilidade para identificar alterações cognitivas sutis e que possuem rapidez de aplicação. Assim evita os problemas relacionados à fadiga. Estes instrumentos são: *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), que avalia velocidade de processamento de informações, *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), que avalia velocidade de processamento de informações e capacidade de manipular informações mentais, o *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire* bem como o Mini-Exame do Estado Mental⁴¹⁻⁴³.

Baterias neuropsicológicas reduzidas têm sido sugeridas na avaliação de pacientes com EM⁴²⁻⁴⁴. Algumas dessas baterias estão consolidadas no meio científico, já tendo mostrado grande sensibilidade à doença. O Quadro 3 mostra as três principais baterias neuropsicológicas utilizadas: *Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRN-B), *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (MACFIMS), *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BiCAMS). Nenhuma delas tem normatizações brasileiras, tampouco os testes que as compõem. Ressalta-se que o uso de testes que não têm normatizações nem

adaptações de conteúdo e de apresentação implica comparar nossos pacientes com uma população de outro país, cujo contexto sociocultural é diferente^{13,41}.

Quadro 3 - Principais baterias de avaliação neuropsicológica da EM

Domínio	BRN-B	MACFIMS	BiCAMS
Memória Operacional	PASAT	PASAT	-
Velocidade de Processamento	SDMT	SDMT	SDMT
Memória episódica verbal	SRT	CVLT2	CVLT2
Memória episódica visual-espacial	SPART	BVMT-R	BVMT-R
Fluência verbal	COWAT	COWAT	-
Processamento espacial	-	JLO	-
Função executiva	-	D-KEFS	-

Legenda: BVMT-R = *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; CVLT2 = *California Verbal Learning Test* – Segunda edição; D-KEFS = *Delis-Kaplan Executive Function System*; JLO = *Judgment of Line Orientation Test*; PASAT = *Paced Auditory Serial Addition Task*; SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*; SPART = *10/36 Spatial Recall Test*; SRT = *Selective Reminding Test*.

Os principais testes que avaliam a memória episódica abrangem testes específicos e baterias de memória. No plano verbal, entre os testes específicos, o *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT) avalia evocação imediata, evocação tardia bem como o reconhecimento de uma lista de 12 palavras. O *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) utiliza 15 palavras apresentadas em cinco tentativas. O *California Verbal Learning Test* (CVLT) consiste em listas de 16 palavras pertencentes a quatro categorias semânticas apresentadas em cinco tentativas. O *Buschke Selective Reminding Test* avalia evocação imediata, tardia e o reconhecimento de uma lista de 12 palavras não relacionadas. Entre as baterias de memória episódica verbal, a *Wechsler Memory Scale* (WMS) é uma das mais

utilizadas, pois avalia diversas modalidades da memória. Inclui os subtestes de Memória Lógica (evocação imediata e tardia de duas histórias), Pares Associados e Lista de Palavras¹³.

4 MÉTODOS

4.1 Participantes e procedimentos

O presente trabalho pertence a um projeto guarda-chuva (CAPPesq 0450/09) desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) pelo Departamento de Neurologia, Instituto de Radiologia (InRad) e a Divisão de Psicologia (DIP).

Como se trata de um estudo longitudinal, este trabalho foi composto por duas etapas de avaliações neuropsicológicas, a primeira denominada Avaliação *baseline* e a segunda denominada Avaliação *follow-up*. Conforme ilustrado na Figura 6 a coleta de dados da primeira fase do estudo, considerado o *baseline*, foi realizada no período de 2009 a 2011 por outra neuropsicóloga. Os dados da segunda avaliação, ou seja, *follow-up*, foram obtidos no período de 2014 a 2015 pela pesquisadora do presente estudo. O intervalo entre ambas as avaliações neuropsicológicas realizadas pelos grupos dos pacientes variou de 3,1 a 5,7 anos, portanto em média e desvio padrão de 4,5 (0,7) anos. Já os sujeitos pertencentes ao grupo de controles saudáveis foram avaliados em um único momento.

Figura 6 - Etapas de avaliações que compuseram o estudo longitudinal, a primeira denominada Avaliação *baseline* e a segunda denominada Avaliação *follow-up*

Na Figura 7 consta o número de pacientes que participaram da avaliação do *baseline* e da avaliação do *follow-up* bem como número de indivíduos que compuseram a amostra do grupo de controles. Na primeira fase do estudo, a amostra do grupo de pacientes foi composta por 37 sujeitos. Na segunda etapa, seis pacientes recusaram a participar do estudo, um evoluiu para outra forma clínica da doença e um não foi possível contato via telefone e telegrama para reavaliação.

Desta forma, a amostra do presente estudo foi composta por 29 pacientes (19 mulheres e 10 homens) com EMRR frequentadores do ambulatório do Departamento de Neurologia e 26 sujeitos controles saudáveis (17 mulheres e nove homens).

Figura 7 - Número de pacientes e controles que participaram do estudo

Em relação aos critérios de inclusão do grupo de pacientes no presente estudo, considerado *follow-up*, foram contemplados apenas aqueles que foram submetidos a avaliação cognitiva prévia (*baseline*) e que preenchesse os critérios diagnósticos de EMRR estabelecidos por McDonald *et al.*²⁹.

Foram excluídos pacientes que evoluíram para outros subtipos clínicos progressivos da EM, bem como aqueles que apresentaram outras doenças do SNC ou que tinham limitações físicas e sensoriais que os impedissem de fazer a avaliação neuropsicológica. Do mesmo modo, foram excluídos pacientes que apresentassem surto nos 30 dias que antecederam o exame ou que tivessem feito uso de corticoide nos 90 dias precedentes. Pacientes que apresentaram pontuação abaixo da nota de corte do MEEM de acordo com sua escolaridade⁴⁵ também não foram inseridos no presente estudo.

A seleção dos indivíduos do grupo controle foi realizada pela rede social dos pesquisadores com os critérios de inclusão e exclusão citados a seguir respectivamente. Os sujeitos-controle foram elencados a partir de semelhança com o grupo de pacientes em idade, escolaridade e gênero. Foram excluídos voluntários que estivessem em uso de medicações

psicoativas ou neurolépticas, com histórico de abuso de substâncias etílicas ou drogas ilícitas. Não participaram do estudo controles que apresentassem pontuação abaixo da nota de corte no MEEM de acordo com a sua escolaridade⁴⁵ e com pontuação acima da nota de corte na *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS), sendo oito pontos para a nota de corte positiva para sintomas de ansiedade e nove pontos para sintomas de depressão⁴⁶.

Na Figura 8 consta a bateria de exames que pacientes e controles foram submetidos. Em ambos os momentos, tanto no *baseline* quanto no *follow-up*, os pacientes foram submetidos aos seguintes exames: avaliação da incapacidade física, RM do encéfalo (3,0 tesla) e à avaliação neuropsicológica. Os sujeitos pertencentes ao grupo dos controles foram submetidos aos mesmos exames dos pacientes, exceto no exame de incapacidade física. Além disso, os controles não receberam contraste ao realizar a RM do encéfalo. Os instrumentos elencados para avaliação neuropsicológica dos controles foram idênticos aos da bateria cognitiva do grupo dos pacientes. O tempo de duração aproximado para cada procedimento foi de 15 minutos para avaliação da incapacidade física, 100 minutos para a RM do encéfalo e 75 minutos para a avaliação neuropsicológica.

Figura 8 - Bateria de exames que pacientes e controles foram submetidos

No momento do *baseline*, o tempo decorrido entre a realização do exame de neuroimagem e a bateria neuropsicológica variou em média de 88 dias. No momento do *follow-up*, os exames de incapacidade física, radiológico e neuropsicológico foram realizados nesta ordem respectivamente em único dia. A fim de evitar que a fadiga dos participantes influenciasse no desempenho da avaliação cognitiva foi dada pausa com lanche entre a avaliação radiológica e a avaliação neuropsicológica.

Na primeira fase do estudo, no momento do *baseline*, o Quociente de Inteligência (QI) estimado dos pacientes foi extraído dos subtestes “Raciocínio Matricial” e “Vocabulário” da *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-III)⁴⁷. Foram selecionados apenas pacientes que apresentaram QI dentro ou acima da média esperada para sua idade (Média = 106,60; Desvio-Padrão = 7,65) a fim de afastar sujeitos propensos a apresentarem pior desempenho cognitivo.

Para a avaliação do *follow-up*, a bateria neuropsicológica foi repetida após a aprovação dos pacientes em teste breve de rastreio cognitivo, o MEEM. Em virtude da ausência de dados normativos do MEEM para a

população brasileira na mesma faixa etária contemplada nesta amostra, optou-se por considerar as notas de corte referentes à escolaridade⁴⁵. No momento do *follow-up* todos os pacientes apresentaram funcionamento cognitivo global preservado, pois obtiveram nota no MEEM que variaram de 27 a 30 pontos com média e desvio-padrão de 29,17 (0,84).

A pesquisadora agendou os exames com os pacientes e os acompanhou em cada um deles. Auxiliou na coleta de dados clínicos de seus prontuários, organizou o banco de dados, identificou as medidas válidas para o estudo e acompanhou as análises estatísticas.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após instruções e orientações sobre os procedimentos dos exames e o objetivo da pesquisa (Anexos C e D).

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq, Anexo E). Ajustes no projeto foram realizados conforme orientações fornecidas pelos membros da banca no exame admissional do curso de mestrado da instituição (Anexo F).

4.2 Instrumentos

4.2.1 Avaliação neuropsicológica

Conforme apresentado no Quadro 4, os pacientes e controles foram submetidos a um protocolo extenso de avaliação cognitiva, incluindo testes específicos de MEV, como o *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLTR)⁸ e o subteste Memória Lógica (ML) da *Memory Wechsler Scale* (MWS)⁴⁸.

Quadro 4 - Domínios cognitivos e testes neuropsicológicos empregados para composição do respectivo z-score

Domínio cognitivo	Função	Testes empregados
Atenção	Sustentada	TMT parte B ⁴⁹
	Alternada	TMT parte A ⁴⁹
	Seletiva	Stroop Test Victoria ⁴⁹
	VPI	SDMT ⁵⁰
Memória episódica (verbal e visual-espacial)	Evocação imediata	HVLT ⁸ , BVMT ⁵¹ , Memória Lógica ⁴⁸
	Evocação tardia	HVLT ⁸ , BVMT ⁵¹ , Memória Lógica ⁴⁸ , ROCF ⁵² .
	Reconhecimento	HVLT ⁸ , BVMT ⁵¹
Funções executivas	Flexibilidade mental e Formação de estratégia	MWCST ⁵³
	Fluência Verbal	FAS ⁴⁹ , Fluência categórica (animais) ⁴⁹ Dígitos (WAIS-III), Sequências de números e letras (WAIS-III) ⁵⁴ , Blocos de Corsi ⁴⁸
	Memória operacional	
Habilidades visuoespaciais	Visuoconstrução	ROCF (cópia) ⁵²
Linguagem	Nomeação	BNT ⁵⁵

Legenda: QI = Quociente de Inteligência; VPI = Velocidade de Processamento de informações; TMT = *Trail Making Test*; SDMT = *Symbol Digit Modality Test*; HVLT-R = *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*; BVMT = *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*; ROCF=Rey-Osterrieth Complex Figure; MWCST = *Modified Wisconsin Card Sorting Test*; FAS = Fluência verbal fonêmica; BNT = *Boston Naming test*; WAIS-III = *Wechsler Adult Intelligence Scale - 3ª ed.*

No teste HVLT-R são apresentadas oralmente ao sujeito uma lista com 12 palavras três vezes repetidas. Em cada tentativa deve-se evocar de forma imediata o máximo de palavras possível. Após passagem de 25 minutos é solicitado que o sujeito evoque as palavras expostas previamente a ele. Por fim, é realizado o reconhecimento, no qual há 24 palavras e o indivíduo deve discriminar as palavras que estavam ou não na lista fornecida pelo examinador⁸.

No teste Memória Lógica da MWS, duas histórias são apresentadas oralmente. Cada história é lida separadamente, de forma passada. Em seguida o sujeito deve reproduzir o texto o mais fielmente possível. Após evocação imediata de cada história solicita-se nova evocação das mesmas histórias⁴⁸.

A avaliação do humor dos pacientes foi investigada no momento do *baseline* e do *follow-up*, utilizando a Inventário Beck de Depressão (BDI)⁵⁶ e a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁴⁶, respectivamente.

O BDI consiste em uma escala de autorrelato composta por 21 itens, cada um contendo quatro alternativas com graus crescentes de gravidade da depressão, sendo destinada a pacientes de 17 a 70 anos. Os escores vão de zero a três. Os itens referem-se: 1) tristeza; 2) pessimismo; 3) sentimento de fracasso; 4) insatisfação; 5) culpa; 6) punição; 7) autoaversão; 8) autoacusação; 9) ideias suicidas; 10) choro; 11) irritabilidade; 12) retraimento social; 13) indecisão; 14) mudança na autoimagem; 15) dificuldade de trabalhar; 16) insônia; 17) fadigabilidade; 18) perda de apetite; 19) perda de peso; 20) preocupações somáticas e 21) perda da libido. A pontuação total pode variar de zero a 63, resultando em nível mínimo, leve, moderado e grave⁵⁶.

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) é um instrumento para a avaliação da ansiedade e da depressão. Trata-se de um questionário de múltipla escolha autopreenchido pelo examinado sendo oito pontos para a nota de corte positiva para sintomas de ansiedade e nove pontos para sintomas de depressão⁴⁶.

No Anexo G consta a folha de respostas do protocolo de avaliação neuropsicológica.

4.2.2 Avaliação da incapacidade física

A EDSS é uma escala de avaliação funcional útil principalmente como um instrumento para classificar pacientes em função da gravidade do comprometimento neurológico e como um método para avaliação do grau de incapacidade funcional. Sua classificação varia em uma escala de zero a 10 pontos em intervalos de 0,5 ponto, em que zero corresponde a exame neurológico normal e 10 a morte do indivíduo devido à EM.

A EDSS é uma escala que se baseia no exame de oito sistemas funcionais: (a) funções piramidais, relacionadas ao funcionamento motor; (b) funções cerebelares, relacionadas à coordenação de movimentos; (c) funções do tronco cerebral, relacionadas a movimentos oculares, coordenação da fala e deglutição; (d) funções vesicais e intestinais, relacionadas ao controle dos esfíncteres; (e) funções sensoriais, relacionadas à sensibilidade propriocepção; (f) funções visuais; (g) funções mentais, relacionadas ao humor e à cognição; e (h) outras funções ligadas a achados neurológicos compatíveis com a EM.

4.3 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* SPSS V20 para *Windows* 8.1. Foram realizadas, inicialmente, análises descritivas e para apresentação dos dados cognitivos da amostra foram extraídas média, desvio-padrão, mediana bem como medidas de variação.

Com o objetivo de uniformizar os dados para compará-los entre si, as pontuações brutas foram convertidas em z-score. Para que o z-score fosse

calculado foram utilizadas tabelas de estudos de normatização brasileira e estrangeira dependendo do instrumento neuropsicológico utilizado. Os dados relativos ao uso de medicação dos pacientes foram apresentados como medida absoluta.

A comparação dos dados sociodemográficos entre os grupos de controles e pacientes foi realizada pela prova estatística *T-Student*.

A normalidade dos dados cognitivos extraídos dos testes neuropsicológicos dos pacientes foi analisada pelo do teste *Shapiro-Wilk*. Considerando que grande parte das variáveis não apresentou distribuição normal, optou-se por utilizar provas estatísticas não paramétricas.

A comparação dos dados cognitivos obtidos pelos pacientes entre a primeira e a segunda avaliação neuropsicológica foi analisada por meio da prova estatística *Wilcoxon* pareado. Para comparação dos dados cognitivos entre a avaliação neuropsicológica dos pacientes e dos controles utilizou-se a prova estatística *Mann Withney*.

A fim de delinear de forma mais detalhada a caracterização dos déficits de MEV dos pacientes utilizou-se a Correlação *Spearman* a fim de verificar possível relação ou interdependência entre variáveis clínicas, sociodemográficas e de incapacidade física dos pacientes na MEV.

Considerando que o funcionamento executivo e atenção participam do processo de memorização e aprendizagem, os instrumentos que avaliam estes domínios foram correlacionados com os testes de MEV por meio da Correlação *Spearman*. Variáveis que mostraram nível de significância $p \leq 0,05$ nesta prova estatística foram consideradas para análise de covariância.

Desta forma, nesta análise foi possível verificar se ainda haveria discrepância entre o desempenho dos pacientes e controles nos testes de MEV controlando os efeitos dos testes de atenção e função executiva.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Os dados sociodemográficos da amostra do grupo de controles e pacientes estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos da amostra de participantes

	Controles	Pacientes <i>baseline</i>	<i>p</i> controles vs pacientes	Pacientes <i>follow-up</i>
	(N = 26)	(N = 29)		(N = 29)
<i>Idade (anos)</i>				
Média	30,62	29,62	0,667	34,34
DP	8,47	8,55		8,52
Mediana	28	27	-	33
Min-max	20,00-53,00	18,00-48,00		23,00-52,00
<i>Escolaridade (anos)</i>				
Média	15,46	14,55	0,291	15,62
DP	3,56	2,74		3,12
Mediana	15	15	-	16
Min-max	11,00-24,00	10,00-19,00		10,00-22,00
<i>Gênero</i>				
Fem/masc	17 / 10	19 / 10	-	19 / 10

Legenda: *p* = significância estatística entre grupo de pacientes no *baseline* e controles, utilizou-se a prova estatística *T-Student*. DP = Desvio-Padrão.

No momento da segunda avaliação o grupo de pacientes foi composto por 29 indivíduos, 19 mulheres e 10 homens, com idade média de 34,34 anos e desvio padrão de 8,52 anos, sendo o mais novo com 23 e o mais velho com 52 anos. A média e o desvio padrão do nível educacional desta

amostra foram de 15,62 e 3,12 anos. O grupo de controles composto por 26 indivíduos, 17 mulheres e nove homens, apresentaram idade média de 30,62 anos com desvio-padrão de 8,47 anos. Suas idades variaram entre 20 e 53 anos. A média e o desvio-padrão do nível educacional foram de 15,46±3,56 anos. Considerando o nível de significância de $p < 0,05$, o grupo de pacientes e controles não apresentaram diferença estatística entre si no que diz respeito à idade e escolaridade.

Os dados clínicos e de incapacidade física no grupo dos pacientes no momento da primeira e a segunda avaliação podem ser vistos na Tabela 2. No momento da segunda avaliação neuropsicológica os pacientes apresentaram média e desvio-padrão de 7,25±2,33 anos de doença com tempo mínimo de 3,62 e tempo máximo de 12,69 anos de doença. A média e o desvio-padrão do tempo de diagnóstico de EM dos pacientes foram de 5,57±1,85 anos com variação de 3,32 a 10,66 anos. Em média os pacientes apresentaram ao longo da doença 4,10 número de surtos com desvio padrão de 2,63, sendo que a maior quantidade de surtos apresentadas por paciente foi de 11 surtos e a menor quantidade foi de um episódio desmielinizante. Vinte e cinco pacientes estavam fazendo uso de *Modifying Disease Therapies* (MDTs), sendo que 13 dos 29 pacientes da amostra interromperam a terapia medicamentosa em algum momento ao longo do curso da doença. Dez pacientes estavam sob uso de antidepressivos no momento do *follow-up*.

Tabela 2 - Dados clínicos e de incapacidade física dos pacientes

	<i>Baseline</i>		<i>Follow-up</i>	
	Mediana (min-max)	M (DP)	Mediana (min-max)	M (DP)
Tempo de doença (anos)	2,16 (0,25-7,05)	2,64 (1,94)	6,68 (4,62-12,69)	7,25 (2,33)
Tempo de diagnóstico (anos)	0,30 (0,00-5,01)	0,96 (1,30)	5,26 (4,62-10,66)	5,57 (1,85)
Número de surtos	2,00 (1,00-7,00)	2,66 (1,77)	4,00 (1,00-11,00)	4,10 (2,63)
Intervalo do último surto (meses)	7,70 (0,40-41,96)	13,65 (12,23)	28,90 (2,70-107,03)	36,08 (26,85)
EDSS	1,00 (0,00-3,00)	1,21 (0,94)	1,00 (0,00-4,00)	1,14 (1,21)
DMTs (sim/não)	-	-	25 / 4	-
Interferon	-	-	12	-
Acetato de Glatiramer	-	-	9	-
Natalizumabe	-	-	1	-
Rituximabe	-	-	1	-
Fingolimode	-	-	2	-
Antidepressivo (s/n)	-	-	10 / 19	-
Aderência à DMTs (s/n)	-	-	13 / 16	-

Legenda: M = média; DP = Desvio Padrão; Tempo de duração da doença = (data da avaliação neuropsicológica - data do primeiro surto); Intervalo do último surto = (data da avaliação neuropsicológica - data do último surto); EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; Interferon (Betaferon, Avonex, Rebif); Acetato de Glatiramer (Copaxone); Natalizumabe (Tysabri); Rituximabe (Mabthera); Fingolimode (Gilenia); DMTs = *Disease Modifying Therapies*.

No que diz respeito à incapacidade física no momento da segunda avaliação, os pacientes obtiveram resultado na EDSS de $1,14 \pm 1,21$ pontos com variação de zero pontos a quatro pontos.

Em relação ao humor, os pacientes da presente amostra apresentaram pontuação média abaixo da nota de corte indicando ausência de sintomas significativos nas escalas que avaliam este aspecto, tanto no *baseline* quanto no *follow-up*.

No *baseline* apenas três pacientes (3%) apresentaram depressão leve e o restante foi classificado com depressão mínima (sem sinais significativos de depressão). A pontuação média e desvio-padrão foram de 6,68 (5,22), sendo que até 10 pontos é considerada depressão mínima.

No *follow-up* a média da pontuação da amostra situou-se abaixo da nota de corte, ou seja, sem sintomas significativos de ansiedade (média = 7,14, desvio-padrão = 3,20) ou depressão (média = 5,15, desvio-padrão = 3,04).

5.2 Resultados da Avaliação Neuropsicológica

5.2.1 Desempenho dos pacientes em MEV, atenção e função executiva longitudinalmente

Na Tabela 3 constam os resultados em z-score obtido pelos pacientes nos testes de MEV no momento da primeira e da segunda avaliação. Conforme resultados apresentados na Tabela 3, os pacientes revelaram estabilidade em MEV, com melhora estatisticamente significativa na etapa de evocação imediata (codificação) no teste HVLT ($p = 0,019$) e na etapa de evocação tardia no teste Memória Lógica ($p = 0,042$) com o passar do tempo.

Tabela 3 - Resultados em z-score obtido pelos pacientes nos testes de MEV no momento do *baseline* vs. *follow-up*

Instrumentos neuropsicológicos	Pacientes <i>Baseline</i>				Pacientes <i>Follow-up</i>				p^2
	Mediana (min-max)	Média (DP)	%il	Classificação	Mediana (min-max)	Média (DP)	%il	Classificação	
HVLT (Evocação Imediata)	-0,80 (-2,20-1,00)	-0,97 (0,84)	18	Média inferior	-0,50 (-2,20-1,70)	-0,48 (0,94)	34	Média	0,019*
HVLT (Evocação Tardia)	-0,80 (-2,20-1,30)	-0,81 (0,85)	21	Média inferior	-0,10 (-3,00-1,10)	-0,48 (1,08)	34	Média	0,092
HVLT (Reconhecimento)	0,60 (-2,20-0,80)	0,18 (0,76)	54	Média	0,70 (-3,00-1,00)	-0,06 (1,19)	50	Média	0,829
Memória Lógica (Evocação Imediata)	-0,30 (-1,90-1,60)	-0,21 (0,86)	42	Média	-0,10 (-1,80-3,50)	0,12 (0,99)	54	Média	0,178
Memória Lógica (Evocação Tardia)	-0,10 (-1,30-1,30)	-0,16 (0,66)	46	Média	0,00 (-1,00-2,40)	0,22 (0,87)	58	Média	0,042*

Legenda: * = $p < 0,05$; p^2 = para comparação entre grupos de pacientes na avaliação inicial e avaliação final utilizou-se a prova estatística Wilcoxon pareado; HVLT = *Hopkins Verbal Learning Test*.

Nas colunas “%il” e “classificação” da Tabela 3 consta a comparação do desempenho dos pacientes nos testes de MEV no momento da primeira e da segunda avaliação com uma amostra de pessoas saudáveis com a mesma faixa etária que foram submetidas as mesmas tarefas. A média em z-score obtida pelo grupo de pacientes esteve compatível com a classificação na faixa “média” para suas idades no teste Memória Lógica no

momento da primeira e da segunda avaliação. Em relação ao teste HVLT a média de z-score dos pacientes esteve compatível com classificação “média inferior” nas etapas de evocação imediata e tardia quando comparado a seus pares no momento da primeira avaliação. Após o período médio de 4,5 anos os pacientes obtiveram uma média em z-score considerada dentro da faixa média esperada para a idade em ambas as etapas supracitadas. A média de z-score dos pacientes na fase de reconhecimento do teste HVLT (etapa de armazenamento) esteve dentro da média esperada no momento da primeira e da segunda avaliação.

Na Tabela 4 constam os resultados em z-score obtido pelos pacientes nos testes de atenção e função executiva no momento da primeira e da segunda avaliação. O grupo dos pacientes apresentou pontuação significativamente melhor no momento da segunda avaliação em relação a primeira avaliação nos testes que avaliam atenção sustentada (*Trail Making Test A*) e memória operacional (Dígitos WAIS-III), bem como em tarefa de fluência verbal semântica (animais) (Tabela 4). Comparando os pacientes com dados normativos de uma amostra de sujeitos com mesma idade nos testes de atenção e função executiva foi evidenciado que em ambos os momentos, *baseline* e *follow-up*, a média em z-score dos pacientes esteve compatível com a faixa “média” esperada em todos os instrumentos, exceto no FAS e SDMT, que esteve compatível com classificação “média inferior” tanto na primeira quanto na segunda avaliação.

Tabela 4 - Resultados em z-score obtido pelos pacientes nos testes de atenção e função executiva no momento do *baseline* vs. *follow-up*

Instrumentos neuropsicológicos	Pacientes <i>Baseline</i>				Pacientes <i>Follow-up</i>				p^2
	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	
Sequência de Números e Letras	0,40 (-1,00-2,00)	0,38 (0,78)	62	Média	0,70 (-0,70-2,00)	0,62 (0,75)	73	Média	0,190
Dígitos (WAIS-III)	0,70 (-1,00-2,50)	0,58 (0,80)	69	Média	1,00 (-0,30-3,00)	1,13 (0,98)	86	Média superior	0,002*
Blocos de Corsi (WMS-R)	-0,60 (-1,50-1,60)	-0,38 (0,67)	38	Média	0,00 (-1,80-1,40)	-0,17 (0,79)	46	Média	0,175
<i>Stroop Test Victoria</i> - parte 3	-0,50 (-2,20-1,50)	-0,46 (1,07)	34	Média	-0,20 (-2,30-1,70)	-0,18 (0,97)	46	Média	0,234
<i>Trail Making Test A</i>	-0,10 (-2,20-0,70)	-0,33 (0,77)	38	Média	0,00 (-2,90-1,40)	0,01 (0,87)	50	Média	0,028*
<i>Trail Making Test B</i>	-0,10 (-2,20-0,90)	-0,44 (0,93)	34	Média	0,0000 (-3,00-1,00)	-0,52 (1,20)	31	Média	0,750
FAS	-0,90 (-2,20-1,10)	-0,80 (0,78)	21	Média inferior	-0,80 (-2,60-0,70)	-0,90 (0,84)	21	Média inferior	0,463
Animais	-0,60 (-1,70-1,10)	-0,56 (0,71)	31	Média	0,00 (-1,40-2,20)	0,08 (0,83)	50	Média	<0,001*
<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	-0,80 (-2,40-0,60)	-0,79 (0,88)	24	Média inferior	-0,70 (-2,00-1,00)	-0,71 (0,82)	24	Média inferior	0,509
<i>Modified Wisconsin Card Sorting Test</i>	0,70 (-2,20-0,70)	0,17 (0,89)	54	Média	0,70 (-3,00-0,70)	0,16 (0,88)	54	Média	0,726

Legenda: * = $p < 0,05$; p^2 = para comparação entre grupos de pacientes na avaliação inicial e avaliação final utilizou-se a prova estatística *Wilcoxon* pareado.

5.2.2 Desempenho dos pacientes no momento do *baseline* em MEV, atenção e função executiva em relação ao grupo de controles e em relação a dados normativos de uma amostra de sujeitos da mesma idade

Conforme exposto na Tabela 5, no momento da primeira avaliação os pacientes obtiveram pior desempenho em relação ao grupo dos controles nos instrumentos que avaliam MEV tanto na etapa de evocação imediata quanto na etapa de evocação tardia dos testes HVLT ($p < 0,001$; $p = 0,006$) e Memória Lógica ($p = 0,013$; $p = 0,003$).

Tabela 5 - Resultados cognitivos em z-score do grupo de pacientes na avaliação inicial vs. grupo de controles

Instrumentos neuropsicológicos	Pacientes <i>Baseline</i>				Controle				p^1
	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	
HVLT (Evocação Imediata)	-0,80 (-2,20-1,00)	-0,97 (0,84)	18	Média inferior	0,15 (-1,30-1,30)	-0,05 (0,82)	50	Média	<0,001*
HVLT (Evocação Tardia)	-0,80 (-2,20-1,30)	-0,81 (0,85)	21	Média inferior	0,00 (-1,70-1,00)	-0,08 (0,93)	50	Média	0,006*
HVLT (Reconhecimento)	0,60 (-2,20-0,80)	0,18 (0,76)	54	Média	0,80 (-0,80-0,80)	0,29 (0,65)	58	Média	0,495
Memória Lógica (Evocação Imediata)	-0,30 (-1,90-1,60)	-0,21 (0,86)	42	Média	0,35 (-1,00-1,90)	0,38 (0,81)	62	Média	0,013*
Memória Lógica (Evocação Tardia)	-0,10 (-1,30-1,30)	-0,16 (0,66)	46	Média	0,50 (-1,30-2,40)	0,47 (0,81)	66	Média	0,003*

Legenda: p^1 = para comparação entre grupos de pacientes na avaliação inicial e controles saudáveis utilizou-se a prova estatística *Mann Withney*. * = $p < 0,05$; HVLT = *Hopkins Verbal Learning Test*.

Assim como na Tabela 3, a Tabela 5 também consta a pontuação média em z-score obtida pelo grupo dos pacientes e controles nos testes de MEV com seus respectivos percentis e classificações em relação aos dados normativos de um estudo composto por uma amostra de sujeitos saudáveis com a mesma faixa etária.

Apesar do grupo dos pacientes terem apresentado desempenho estatisticamente rebaixado nos testes de MEV em relação aos controles na avaliação inicial, é importante observar que na tarefa Memória Lógica a pontuação média do grupo dos pacientes esteve compatível com classificação na faixa “média” quando comparado a seus pares.

A comparação dos resultados quantitativos entre amostra de pacientes e controles referentes aos testes de atenção e função executiva no momento da avaliação inicial está disponível na Tabela 6. A piora estatisticamente significativa dos pacientes em relação ao grupo de controles também se mostrou presente nas tarefas de processos atencionais e executivos (*Trail Making Test B*, SDMT, fluência verbal semântica).

Na Tabela 6 consta também a pontuação média em z-score obtida

pelos pacientes no momento da primeira avaliação nos testes de atenção e função executiva. Os pacientes se enquadraram na classificação média quando comparados com uma amostra de indivíduos da mesma idade na primeira avaliação em todos os instrumentos, exceto no FAS e no SDMT.

Tabela 6 - Resultados dos testes de atenção e função executiva em z-score do grupo de pacientes na avaliação inicial vs. grupo de controles

Instrumentos neuropsicológicos	Pacientes <i>Baseline</i>				Controle				<i>p</i> ¹
	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	
Sequência de Números e Letras (WAIS-III)	0,40 (-1,00-2,00)	0,38 (0,78)	62	Média	0,55 (-1,00-4,00)	0,81 (1,25)	79	Média superior	0,300
Dígitos (WAIS-III)	0,70 (-1,00-2,50)	0,58 (0,8)	69	Média	0,70 (-1,00-4,00)	0,85 (1,11)	79	Média superior	0,553
Blocos de Corsi (WMS-R)	-0,60 (-1,50-1,60)	-0,38 (0,67)	38	Média	0,00 (-2,00-2,00)	-0,12 (0,98)	46	Média	0,184
<i>Stroop Test Victoria</i> - parte 3	-0,50 (-2,20-1,50)	-0,46 (1,07)	34	Média	0,55 (-2,10-2,50)	0,36 (0,89)	62	Média	0,007*
<i>Trail Making Test A</i>	-0,10 (-2,20-0,70)	-0,33 (0,77)	38	Média	0,05 (-2,20-1,60)	-0,05 (0,95)	50	Média	0,227
<i>Trail Making Test B</i>	-0,10 (-2,20-0,90)	-0,44 (0,93)	34	Média	0,20 (-3,00-2,00)	0,12 (1,17)	54	Média	0,023*
FAS	-0,90 (-2,20-1,10)	-0,80 (0,78)	21	Média inferior	-0,45 (-1,50-1,30)	-0,40 (0,75)	34	Média	0,050
Animais	-0,60 (-1,70-1,10)	-0,56 (0,71)	31	Média	0,05 (-1,70-2,30)	0,08 (0,98)	50	Média	0,009*
<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	-0,80 (-2,40-0,60)	-0,79 (0,88)	24	Média inferior	-0,40 (-1,50-1,60)	-0,14 (0,9)	46	Média	0,017*
<i>Modified Wisconsin Card Sorting Test</i>	0,70 (-2,20-0,70)	0,17 (0,89)	54	Média	0,70 (-1,60-0,70)	0,30 (0,7)	62	Média	0,731

Legenda: * = $p < 0,05$; *p*¹ = para comparação entre grupos de pacientes na avaliação inicial e controles saudáveis utilizou-se a prova estatística *Mann Withney*.

5.2.3 Desempenho dos pacientes no momento do *follow-up* em MEV, atenção e função executiva em relação ao grupo de controles e em relação a dados normativos de uma amostra de sujeitos da mesma idade

A Tabela 7 mostra os resultados de MEV obtido pelo grupo dos pacientes no momento da segunda avaliação em relação aos controles. Conforme apresentado nesta Tabela, os pacientes no momento da segunda avaliação não se diferenciaram estatisticamente do grupo dos controles nos testes de MEV.

Tabela 7 - Resultados dos testes de MEV em z-score do grupo de pacientes na segunda avaliação vs. grupo de controles

Instrumentos neuropsicológicos	Controles				Pacientes <i>Follow up</i>				<i>p</i>
	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	
HVLT (Evocação Imediata)	0,15 (-1,30-1,30)	-0,05 (0,82)	50	Média	-0,50 (-2,20-1,70)	-0,48 (0,94)	34	Média	0,000*
HVLT (Evocação Tardia)	0,00 (-1,70-1,00)	-0,08 (0,93)	50	Média	-0,10 (-3,00-1,10)	-0,48 (1,08)	34	Média	0,040*
HVLT (Reconhecimento)	0,80 (-0,80-0,80)	0,29 (0,65)	58	Média	0,70 (-3,00-1,00)	-0,06 (1,19)	50	Média	0,852
Memória Lógica (Evocação Imediata)	0,35 (-1,00-1,90)	0,38 (0,81)	62	Média	-0,10 (-1,80-3,50)	0,12 (0,99)	54	Média	0,003*
Memória Lógica (Evocação Tardia)	0,50 (-1,30-2,40)	0,47 (0,81)	66	Média	0,00 (-1,00-2,40)	0,22 (0,87)	58	Média	0,001*

Legenda: * = $p < 0,05$; p^1 = para comparação entre grupos de pacientes na avaliação final e controles saudáveis utilizou-se a prova estatística *Mann Withney*; HVLT = *Hopkins Verbal Learning Test*.

É possível visualizar também na Tabela 7 a pontuação média em z-score obtida pelo grupo dos pacientes no momento da segunda avaliação nos testes de MEV. Os pacientes se enquadraram na classificação “média” quando comparados com uma amostra de sujeitos com a mesma idade na segunda avaliação em todos os testes de MEV.

A comparação dos resultados quantitativos da amostra de pacientes e controles referentes aos testes de atenção e função executiva no momento da segunda avaliação está disponível na Tabela 8. Foi identificado

desempenho estatisticamente superior dos controles em relação aos pacientes no momento da segunda avaliação em tarefas que avaliam processos atencionais e executivos (*Stroop Test Victoria*, *Trail Making Test B*, *SDMT*).

Tabela 8 - Resultados testes de atenção e função executiva em z-score do grupo de pacientes na segunda avaliação vs. grupo de controles

Instrumentos neuropsicológicos	Pacientes <i>Follow up</i>				Controles				p^1
	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	Mediana (min-max)	M (DP)	%il	Classificação	
Sequência de Números e Letras	0,70 (-0,70-2,00)	0,62 (0,75)	73	Média	0,55 (-1,00-4,00)	0,81 -1,25	79	Média superior	0,507
Dígitos (WAIS-III)	1,00 (-0,30-3,00)	1,13 (0,98)	86	Média superior	0,7 (-1,00-4,00)	0,85 -1,11	79	Média superior	0,823
Blocos de Corsi (WMS-R)	0,00 (-1,80-1,40)	-0,17 (0,79)	46	Média	0 (-2,00-2,00)	-0,12 -0,98	46	Média	0,217
<i>Stroop Test Victoria</i> - parte 3	-0,20 (-2,30-1,70)	-0,18 (0,97)	46	Média	0,55 (-2,10-2,50)	0,36 -0,89	62	Média	0,003*
<i>Trail Making Test A</i>	0,00 (-2,90-1,40)	0,01 (0,87)	50	Média	0,05 (-2,20-1,60)	-0,05 -0,95	50	Média	0,127
<i>Trail Making Test B</i>	0,000 (-3,00-1,00)	-0,52 (1,20)	31	Média	0,2 (-3,00-2,00)	0,12 -1,17	54	Média	0,016*
FAS	-0,80 (-2,60-0,70)	-0,90 (0,84)	18	Média inferior	-0,45 (-1,50-1,30)	-0,40 -0,75	34	Média	0,114
Animais	0,00 (-1,40-2,20)	0,08 (0,83)	50	Média	0,05 (-1,70-2,30)	0,08 -0,98	50	Média	0,111
<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	-0,70 (-2,00-1,00)	-0,71 (0,82)	24	Média inferior	-0,4 (-1,50-1,60)	-0,14 -0,90	46	Média	0,010*
<i>Modified Wisconsin Card Sorting Test</i>	0,70 (-3,00-0,70)	0,16 (0,88)	54	Média	0,7 (-1,60-0,70)	0,30 -0,70	62	Média	0,655

Legenda: * = $p < 0,05$; p^1 = para comparação entre grupos de pacientes na avaliação final e controles saudáveis utilizou-se a prova estatística *Mann Withney*.

Na Tabela 8 consta também a pontuação média em z-score obtida pelos pacientes com seus respectivos percentil e classificações no momento da primeira avaliação nos testes de atenção e função executiva quando comparados com uma amostra de indivíduos com a mesma idade. Os pacientes se enquadraram na classificação média quando comparados com uma amostra de indivíduos da mesma idade na segunda avaliação em todos os instrumentos, exceto no FAS e no SDMT.

5.2.4 Correlação de tarefas de atenção e função executiva nas tarefas de MEV

A análise de Spearman apresentou forte correlação positiva entre tarefas de atenção e funções executivas com tarefas de MEV, sugerindo que na presença de comprometimento mnemônico encontram-se também alterações atencionais e executivas. Os testes que avaliam funcionamento executivo que apresentaram tal correlação foram *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (que avalia estratégia e flexibilidade mental) e os subtestes do WAIS-III Sequência de Números e Letras e Dígitos (ambos avaliam memória operacional verbal). Além disso, um teste de atenção se correlacionou com os testes de MEV, que foi o *Symbol Digit Modalities Test*, que avalia mais precisamente velocidade de processamento de informações.

Na análise de covariância utilizando os testes de atenção e função executiva, citados no parágrafo anterior (MWCST, SNL-WAIS-III, Dígitos-WAIS-III, SDMT), o grupo de pacientes no momento do *baseline* diferenciou-se do grupo de controles nos testes de MEV mesmo controlando-se medidas de atenção e função executiva.

5.2.5 Correlação de variáveis clínicas, sociodemográficas e de incapacidade física nas tarefas de MEV

No que diz respeito ao impacto das variáveis sociodemográficas na MEV dos pacientes, não houve correlação significativa entre os testes HVLT e Memória Lógica em suas idades e escolaridades, em ambos os momentos das avaliações.

As variáveis clínicas, tais como, tempo de doença, tempo de diagnóstico, intervalo desde o último surto, pacientes usuários de antidepressivo, pacientes usuários de DMTs, não revelaram correlação significativa com o desempenho dos pacientes nas tarefas de MEV tanto na avaliação inicial quanto na avaliação final.

Do mesmo modo, não foi identificada correlação positiva entre variáveis clínicas e de incapacidade física no momento das avaliações do *baseline* e *follow-up* conforme resultados da análise *Spearman*.

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização do déficit de MEV nos pacientes com EM

No presente estudo o grupo dos pacientes com EMRR apresentou alterações de MEV na avaliação inicial quando comparados aos controles saudáveis. Tais alterações foram caracterizadas pelo baixo desempenho obtido pelos pacientes nas etapas de codificação (evocação imediata) e recuperação (evocação tardia) da informação nas tarefas de MEV. Na etapa de reconhecimento, que avalia armazenamento, os grupos não se diferenciaram estatisticamente. De acordo com um estudo de revisão sistemática sobre o tema¹, tal resultado é esperado para o perfil neuropsicológico da EM. Já na segunda avaliação neuropsicológica o grupo dos pacientes com EMRR apresentou desempenho similar ao dos controles saudáveis nas tarefas de MEV.

É importante ressaltar que na avaliação neuropsicológica inicial deste estudo a maioria dos pacientes da amostra estavam em estágio inicial da doença. Um estudo realizado recentemente⁷ com 426 pacientes com EM corrobora com o achado deste trabalho, pois os déficits de MEV estiveram presentes principalmente nas etapas de recuperação e codificação da informação no estágio inicial da doença.

Há evidência na literatura que alterações da memória operacional⁵⁷, da velocidade de processamento¹, da capacidade de estratégia⁵⁸ e resistência a distrabilidade⁷, podem afetar o bom funcionamento da memória episódica. Por outro lado, há outros estudos que identificaram déficit na evocação tardia mesmo os pacientes recebendo auxílio suficiente para assimilar as informações na etapa de codificação, sugerindo desta forma presença de esquecimento acelerado na EM⁷. No estudo atual os testes que avaliam velocidade de processamento, formação de estratégia e memória operacional se correlacionaram com os testes de MEV na avaliação inicial corroborando desta forma com os achados encontrados na literatura. Entretanto, na análise de covariância deste estudo, mesmo controlando os efeitos dos testes de função executiva e atenção sobre os testes de MEV, os grupos de controles e pacientes ainda assim se diferenciaram no momento do *baseline*. Este achado leva a pensar que podem haver outros processos atencionais e executivos que impactam na ME e que ainda não foram correlacionados. Outra hipótese seria que há comprometimento mnemônico independente dos processos atencionais e executivos.

6.2 Evolução dos pacientes nas tarefas de MEV com o passar do tempo

Na análise longitudinal do presente estudo os pacientes estabilizaram ou melhoraram seu desempenho de MEV corroborando com alguns estudos longitudinais^{44,59-65} e contrastando com outros estudos que revelaram declínio^{4,5,16,66} deste domínio na amostra com o passar do tempo. Tais achados incongruentes são descritos em estudos de revisão sistemática sobre o tema e que foram publicados recentemente^{1,12,15}.

Parte de algumas amostras dos estudos longitudinais citados no parágrafo anterior, que revelaram piora de MEV com o passar do tempo, foram compostas por participantes que evoluíram ou que possuíam diagnóstico das formas clínicas mais progressivas da EM. A presente amostra foi homogênea no que diz respeito à forma clínica da doença. Isto poderia justificar a melhora e a estabilidade cognitiva dos pacientes desta pesquisa, considerando que na forma RR o acometimento cognitivo tende a ser mais brando^{12,15}.

Outro aspecto que justificaria a estabilidade e a melhora cognitiva da presente amostra com o passar do tempo são os mecanismos de neuroplasticidade cerebral. Um estudo recente de revisão sistemática sobre RM funcional atrelada à execução de tarefas neuropsicológicas⁶⁷ tem revelado que pacientes com EM sem comprometimento cognitivo apresentam uma dinâmica cerebral diferente dos controles. Os pacientes têm apresentado maior ativação cerebral, recrutamento cortical amplamente distribuído e modificações de conectividade funcional em regiões relacionadas à cognição. Tais achados sugerem que o aumento do recrutamento de importantes redes corticais pode atenuar o efeito negativo da EM sobre a função cognitiva.

Outro aspecto que deve ser considerado para explicar tal estabilidade cognitiva desta amostra se deu ao fato da alta variabilidade de presença ou não de progressão de déficits cognitivos entre os pacientes¹⁵. A severidade do déficit de ME, assim como de outras funções cognitivas varia de um paciente para outro de forma significativa e substancial⁷. Partindo desta variabilidade, na presente amostra especificamente, os pacientes não apresentaram piora relevante de MEV. Adicionalmente, pode ser que nesta amostra há grandes possibilidades de haver pacientes com EM benigna e que por sua vez o déficit cognitivo é infrequente¹⁵.

Outra hipótese que deve ser considerada para justificar melhora e estabilidade dos pacientes nas tarefas de MEV se deu ao fato de que estão incluídos na amostra jovens adultos. Além disso, a média da escolaridade foi de 16 anos. Idade e escolaridade, por sua vez, são consideradas fatores neuroprotetores⁶⁸.

Um ponto a ser considerado e que pode influenciar na detecção ou não de alterações cognitivas é o intervalo de tempo entre as avaliações neuropsicológicas. O breve período de acompanhamento do presente poderia justificar a estabilidade longitudinal.

Entretanto, é importante salientar que os estudos da literatura têm demonstrado que a variação do tempo de *follow-up* é um fator incongruente no que diz respeito ao impacto da evolução do déficit cognitivo. Há estudos que identificam alterações cognitivas em até dois anos de *follow-up*^{2,16,58,65,69}, sendo descritas alterações de MEV e principalmente de processos atencionais. Em contrapartida, um estudo de revisão sistemática¹² identificou que os trabalhos cujos prazos de acompanhamento variaram de

três a cinco anos revelaram prejuízos cognitivos inconsistentes e lentos, sendo necessário um acompanhamento maior (10 a 18 anos) para identificação de déficits mais bem delineados.

Em síntese, a incongruência dos achados cognitivos em pacientes com EM se deve a diversas limitações inerentes de estudos longitudinais como diferentes critérios a determinar parâmetros de prejuízo cognitivo, possível efeito de prática dos testes neuropsicológicos devido à quantidade de avaliações administradas por intervalo de tempo, a escolha de testes que demandam diferentes níveis de dificuldades e amostras heterogêneas no que diz respeito às formas clínicas da doença.

6.3 Influência de variáveis clínicas e de incapacidade física no desempenho dos pacientes nas tarefas de MEV

A pontuação obtida pelos pacientes nas tarefas de MEV não revelou correlação com os dados referentes a condições sócio demográficas, dados clínicos da doença e de incapacidade física dos pacientes tanto no *baseline*, quanto no *follow-up*. Um estudo de revisão sistemática¹ relata que a deficiência cognitiva pode ser observada independentemente da duração da doença e apenas ligeiramente associada à incapacidade física. No entanto, o tipo da forma clínica da doença desempenha um papel predominante no padrão de disfunção cognitiva na EM. Nas formas clínicas mais progressivas da doença geralmente há comprometimento cognitivo mais grave do que na forma clínica RR. Desta forma, esta relação entre disfunção cognitiva com duração da EM e incapacidade física são confundidos com a forma clínica da doença.

6.4 Limitações do estudo

Como já mencionado, os controles saudáveis não foram reavaliados a fim de melhor delinear os parâmetros de alterações de MEV dos pacientes com o passar do tempo. Além disso, a alta variabilidade cognitiva que há entre os indivíduos com EM torna necessário um tamanho de amostra para maior representatividade desta população. Por fim, os instrumentos neuropsicológicos utilizados no presente estudo podem não ter refletido verdadeiramente os déficits de MEV e que, por sua vez, podem ser observados na aplicação de escalas funcionais, como é o caso da CIF⁷⁰.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, os achados do presente estudo com uma amostra de pacientes com EMRR avaliada longitudinalmente demonstrou ineficiência de MEV em relação aos controles na avaliação inicial e melhora ou estabilidade deste domínio cognitivo no período de 4,5 anos. As variáveis clínicas, sociodemográficas e de incapacidade física não revelaram correlação com o desempenho dos pacientes em testes de MEV. Foi identificada correlação dos testes de atenção e função executiva na MEV nas etapas de codificação e recuperação da informação na avaliação inicial. Entretanto, na análise de covariância, mesmo controlando os efeitos dos resultados dos testes de atenção e função executiva, a ineficiência dos pacientes em MEV permaneceu, sugerindo que essas alterações podem ser decorrentes de um déficit mnéstico *per se* ou de outras variáveis não exploradas neste estudo. Apesar da presente amostra ter sido homogênea no que diz respeito à forma clínica da doença, o que pode ter fornecido maior fidedignidade dos resultados, estudos futuros com amostra maiores de pacientes com EMRR são necessários para que esses achados sejam corroborados.

Anexo A - Brief ICF Core Set for Multiple Sclerosis

Brief ICF Core Set for Multiple Sclerosis

Body Functions

- b130 Energy and drive functions
- b152 Emotional functions
- b164 Higher-level cognitive functions
- b210 Seeing functions
- b280 Sensation of pain
- b620 Urination functions
- b730 Muscle power functions
- b770 Gait pattern functions

Body Structures

- s110 Structure of brain
- s120 Spinal cord and related structures

Activities & Participation

- d175 Solving problems
- d230 Carrying out daily routine
- d450 Walking
- d760 Family relationships
- d850 Remunerative employment

Environmental Factors

- e310 Immediate family
- e355 Health professionals
- e410 Individual attitudes of immediate family members
- e580 Health services, systems and policies

Anexo B - Comprehensive ICF Core Set for Multiple Sclerosis

Comprehensive ICF Core Set for Multiple Sclerosis

Body Functions

- b114 Orientation functions
- b126 Temperament and personality functions
- b1300 Energy level
- b1301 Motivation
- b1308 Energy and drive functions, other specified (fatigue)
- b134 Sleep functions
- b140 Attention functions
- b144 Memory functions
- b152 Emotional functions
- b156 Perceptual functions
- b164 Higher-level cognitive functions
- b210 Seeing functions
- b235 Vestibular functions
- b260 Proprioceptive function
- b265 Touch function
- b270 Sensory functions related to temperature and other stimuli
- b280 Sensation of pain
- b310 Voice functions
- b320 Articulation functions
- b330 Fluency and rhythm of speech functions
- b445 Respiratory muscle functions
- b455 Exercise tolerance functions
- b5104 Salivation
- b5105 Swallowing
- b525 Defecation functions
- b5500 Body temperature
- b5508 Thermoregulatory functions, other specified (Sensitivity to heat)
- b5508 Thermoregulatory functions, other specified (Sensitivity to cold)
- b620 Urination functions
- b640 Sexual functions
- b710 Mobility of joint functions
- b730 Muscle power functions
- b735 Muscle tone functions
- b740 Muscle endurance functions
- b750 Motor reflex functions
- b760 Control of voluntary movement functions

b7650 Involuntary contractions of muscles

b7651 Tremor

b770 Gait pattern functions

Body Structures

s110 Structure of brain

s120 Spinal cord and related structures

s610 Structure of urinary system

s730 Structure of upper extremity

s750 Structure of lower extremity

s760 Structure of trunk

s810 Structure of areas of skin

Activities & Participation

d110 Watching

d155 Acquiring skills

d160 Focusing attention

d163 Thinking

d166 Reading

d170 Writing

d175 Solving problems

d177 Making decisions

d210 Undertaking a single task

d220 Undertaking multiple tasks

d230 Carrying out daily routine

d240 Handling stress and other psychological demands

d330 Speaking

d350 Conversation

d360 Using communication devices and techniques

d410 Changing basic body position

d415 Maintaining a body position

d420 Transferring oneself

d430 Lifting and carrying objects

d440 Fine hand use

d445 Hand and arm use

d450 Walking

d455 Moving around

d460 Moving around in different locations

d465 Moving around using equipment

d470 Using transportation
 d475 Driving
 d510 Washing oneself
 d520 Caring for body parts
 d530 Toileting
 d540 Dressing
 d550 Eating
 d560 Drinking
 d570 Looking after one's health
 d620 Acquisition of goods and services
 d630 Preparing meals
 d640 Doing housework
 d650 Caring for household objects
 d660 Assisting others
 d710 Basic interpersonal interactions
 d720 Complex interpersonal interactions
 d750 Informal social relationships
 d760 Family relationships
 d770 Intimate relationships
 d825 Vocational training
 d830 Higher education
 d845 Acquiring, keeping and terminating a job
 d850 Remunerative employment
 d860 Basic economic transactions
 d870 Economic self-sufficiency
 d910 Community life
 d920 Recreation and leisure
 d930 Religion and spirituality

Environmental Factors

e1101 Drugs
 e1108 Products or substances for personal consumption, other specified (Special formulations of food to maintain safety and nutrition)
 e115 Products and technology for personal use in daily living
 e120 Products and technology for personal indoor and outdoor mobility and transportation
 e125 Products and technology for communication
 e135 Products and technology for employment

use	e150	Design, construction and building products and technology of buildings for public
private use	e155	Design, construction and building products and technology of buildings for
	e165	Assets
	e2250	Temperature
	e2251	Humidity
	e2253	Precipitation
	e310	Immediate family
	e315	Extended family
	e320	Friends
	e325	Acquaintances, peers, colleagues, neighbours and community members
	e330	People in positions of authority
	e340	Personal care providers and personal assistants
	e355	Health professionals
	e360	Other professionals
	e410	Individual attitudes of immediate family members
	e415	Individual attitudes of extended family members
	e420	Individual attitudes of friends
community members	e425	Individual attitudes of acquaintances, peers, colleagues, neighbours and
	e430	Individual attitudes of people in positions of authority
	e440	Individual attitudes of personal care providers and personal assistants
	e450	Individual attitudes of health professionals
	e460	Societal attitudes
	e515	Architecture and construction services, systems and policies
	e525	Housing services, systems and policies
	e540	Transportation services, systems and policies
	e550	Legal services, systems and policies
	e555	Associations and organizational services, systems and policies
	e570	Social security services, systems and policies
	e575	General social support services, systems and policies
	e580	Health services, systems and policies
	e585	Education and training services, systems and policies
	e590	Labour and employment services, systems and policies

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de pacientes

	Etiqueta
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HC-FMUSP	
TIPO DE PARTICIPAÇÃO - PACIENTE	
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL	
1. NOME: DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐ DATA:/...../..... NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO: Nº APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONES: DDD (.....) Email:	
2. NOME DO RESPONSÁVEL LEGAL: DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐ DATA:/...../..... NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO: Nº APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONES: DDD (.....)	
DADOS SOBRE A PESQUISA	
TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Análise de gráficos corticais e a desconexão encefálica na esclerose múltipla	
PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite CARGO/FUNÇÃO: Professora Associada / Chefe do Serviço de Ressonância Magnética do Departamento de Radiologia FMUSP PESQUISADORA EXECUTANTE: Dra. Carolina de Medeiros Rimkus; CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente (neurorradiologista) / Pesquisadora do Departamento de Radiologia FMUSP INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 111.750 UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de radiologia/ Divisão de Ressonância Magnética AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: <u>Risco baixo a moderado</u> DURAÇÃO DA PESQUISA: <u>36 meses</u>	

OBSERVAÇÕES:

- a) O objetivo deste estudo é detectar possíveis sinais de degeneração do tecido neural e perda de conexões entre áreas cerebrais nos estágios iniciais da esclerose múltipla. A partir da correlação de sequências avançadas de ressonância magnética (RM) com a avaliação do perfil cognitivo dos participantes, visamos reconhecer a melhor estratégia de imagem diagnóstica para detectar sinais precoces de perda neural na doença. Esperamos que o estudo auxilie na identificação de fatores associados à pior ou melhor evolução clínica nos pacientes com esclerose múltipla fornecendo marcadores de imagem que possam auxiliar as estratégias terapêuticas.
- b) Para a avaliação desses fatores serão realizados 2 exames de imagem por ressonância magnética do crânio e encéfalo e 2 testes clínicos e cognitivos não invasivos, com intervalo de 12 a 18 meses entre eles.
- c) O senhor(a) pode ser solicitado(a) a comparecer outras vezes ao serviço de imagem ou ao ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) para fornecer dados adicionais ou repetir os exames de imagem ou testes cognitivos, durante a duração da pesquisa.
- d) A equipe de pesquisa pode contatar o senhor (a) para esclarecimento sobre questões do seu tratamento, dados clínicos e informações relevantes à pesquisa durante o andamento da mesma.
- e) O senhor(a) deverá permanecer dentro do aparelho de ressonância magnética por um período médio de 40 a 60 minutos, imóvel, deitado dentro de um tubo com cerca de 1,20m de diâmetro. Durante a execução do exame o aparelho emite barulhos. Para minimizar o desconforto sonoro, serão utilizados protetores auditivos.
- f) Nos pacientes com esclerose múltipla, será realizada a administração de endovenosa (na veia) de contraste paramagnético gadolínio. A dose administrada será de 0,2 mmol/kg de peso corpóreo (entre 0,2 a 0,4 ml/kg de peso corpóreo). Esse meio de contraste é bem tolerado pela maioria dos indivíduos. As reações adversas relatadas mais frequentemente relatadas são náuseas, cefaléias transitórias, taquicardia, dor na garganta ou peito, sensação de frio ou calor no local da injeção, “secura” ou sabor amargo na boca, irritação gastrointestinal, hipotensão ou hipertensão arteriais, tontura, sudorese, reflexo vaso-vagal ou desmaio. Podem ser observadas reações de hipersensibilidade, alergia leves a moderadas, com irritação cutânea, distúrbios cutâneos, angioedema, urticária, pápulas, inchaço, broncoespasmo, laringoespasmo. Reações alérgicas graves, choque

anafilactóide, edema pulmonar e parada cardiorespiratória são raras, mas podem acontecer, mesmo sem prévio antecedente alérgico ao meio de contraste. Esse meio de contraste é contra-indicado em pacientes com insuficiência ou falência renal e/ou com história anterior de reações alérgicas após a sua utilização. O meio de contraste endovenoso somente será aplicado com o seu consentimento.

- g) É contra-indicada a realização de qualquer tipo de exame de ressonância magnética em portadores de marca-passos cardíacos, outros tipos de implantes elétricos e eletrônicos ou cliques metálicos intracranianos ou vasculares. Próteses metálicas ortopédicas são contra-indicações relativas e serão avaliados pela equipe médica ou de enfermagem. A presença de próteses metálicas ou cirurgias prévias deve ser relatada à equipe de pesquisa.
- h) Na possibilidade de gestação, a senhora deve informar a equipe de pesquisa e a senhora será excluída do estudo.
- i) Os protocolos de imagem específicos desta pesquisa NÃO têm finalidade diagnóstica. No entanto, todos os exames serão analisados por um médico radiologista especializado e, na eventualidade de um achado fortuito, o senhor(a) será informado(a).
- j) Os testes neuropsicológicos ou cognitivos serão realizados por profissional especializada. Eles consistem em uma série de entrevistas e tarefas executivas que testam funções mentais ou intelectuais e podem detectar alterações cognitivas ou quadros demenciais. O resultado dos testes é sigiloso e não será utilizado como ferramenta diagnóstica.
- k) Os pacientes com esclerose múltipla devem estar fora de exacerbações ou crises da doença, no momento da realização dos exames de imagem e/ou dos testes neuropsicológicos. Não devem ter feito uso de corticoesteróides ou pulsoterapia no período de 90 dias antes da realização desses exames. O estudo não tem por finalidade interferir no tratamento da doença, mas essas informações devem ser fornecidas no momento do exame e, caso o senhor(a) encontrem-se numa dessas situações, o teste será remarcado.
- l) O participante deste estudo portador de esclerose múltipla terá o benefício de realizar acompanhamento neurológico direcionado especificamente para seu problema, na divisão de neurologia do HC-FMUSP.
- m) Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A investigadora executante do projeto é a Dra. **Carolina de Medeiros Rimkus** que pode ser encontrada na Av. Dr. Ovídio Pires Campos s/n. Ressonância Magnética – Tel.: 30697619. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br;

- n) É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- o) Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- p) Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
- q) O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado para os projetos oriundos desta linha de pesquisa.
- r) Estou ciente que os dados dos meus exames de ressonância magnética e testes neuropsicológicos serão armazenados em um banco de dados do Departamento de Radiologia da FMUSP, de maneira anônima, e poderão ser utilizados pela pesquisadora responsável e pela pesquisadora executante em outros projetos desta linha de pesquisa dos quais elas participem ou colaborem.

Acredito ter sido bem informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Análise de gráficos corticais e a desconexão encefálica na esclerose múltipla**”

Eu discuti com a Dra. **Carolina de Medeiros Rimkus** sobre a minha livre decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, _____

Assinatura do paciente / representante legal: _____

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha: _____

Data: ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dra. Carolina de Medeiros Rimkus – CRM 111750

Pesquisadora Executante

Médica radiologista

Magnética

Dra. Claudia da Costa Leite – CRM 65349

Orientadora – Pesquisadora Responsável

Chefe do Serviço de Ressonância

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de controles saudáveis

	Etiqueta
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HC-FMUSP	
TIPO DE PARTICIPAÇÃO – CONTROLE SAUDÁVEL	
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL	
1. NOME: DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐ DATA/...../..... NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO: Nº APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONES: DDD (.....) Email:	
2. NOME DO RESPONSÁVEL LEGAL: DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐ DATA/...../..... NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO: Nº APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONES: DDD (.....)	
DADOS SOBRE A PESQUISA	
TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: <u>Análise de gráficos corticais e a desconexão encefálica na esclerose múltipla</u>	
PESQUISADORA RESPONSÁVEL: <u>Profa. Dra. Claudia da Costa Leite</u> CARGO/FUNÇÃO: <u>Professora Associada / Chefe do Serviço de Ressonância Magnética do Departamento de Radiologia FMUSP</u> PESQUISADORA EXECUTANTE: <u>Dra. Carolina de Medeiros Rimkus;</u> CARGO/FUNÇÃO: <u>Médica Assistente (neurorradiologista) / Pesquisadora do Departamento de Radiologia FMUSP</u> INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº <u>111.750</u> UNIDADE DO HCFMUSP: <u>Departamento de radiologia/ Divisão de Ressonância Magnética</u> AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: <u>Risco baixo</u> DURAÇÃO DA PESQUISA: <u>36 meses</u>	

OBSERVAÇÕES:

- a) O objetivo deste estudo é detectar possíveis sinais de degeneração do tecido neural e perda de conexões entre áreas cerebrais nos estágios iniciais da esclerose múltipla. A partir da correlação de sequências avançadas de ressonância magnética (RM) com a avaliação do perfil cognitivo dos participantes, visamos reconhecer a melhor estratégia de imagem diagnóstica para detectar sinais precoces de perda neural na doença. Esperamos que o estudo auxilie na identificação de fatores associados à pior ou melhor evolução clínica nos pacientes com esclerose múltipla fornecendo marcadores de imagem que possam auxiliar as estratégias terapêuticas.
- b) Para a avaliação desses fatores serão realizados exames de imagem por ressonância magnética do crânio e encéfalo e testes cognitivos não invasivos.
- c) O senhor(a) pode ser solicitado(a) a comparecer outras vezes ao serviço de imagem ou ao ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) para fornecer dados adicionais ou repetir os exames de imagem, durante a duração da pesquisa.
- d) A equipe de pesquisa pode contatar o senhor (a) para esclarecimento sobre questões do seu tratamento, dados clínicos e informações relevantes à pesquisa durante o andamento da mesma.
- e) O senhor(a) deverá permanecer dentro do aparelho de ressonância magnética por um período médio de 40 a 60 minutos, imóvel, deitado dentro de um tubo com cerca de 1,20m de diâmetro. Durante a execução do exame o aparelho emite barulhos. Para minimizar o desconforto sonoro, serão utilizados protetores auditivos.
- f) É contra-indicada a realização de qualquer tipo de exame de ressonância magnética em portadores de marca-passos cardíacos, outros tipos de implantes elétricos e eletrônicos ou cliques metálicos intracranianos ou vasculares. Próteses metálicas ortopédicas são contra-indicações relativas e serão avaliados pela equipe médica ou de enfermagem. A presença de próteses metálicas ou cirurgias prévias deve ser relatada à equipe de pesquisa.
- g) NÃO será realizada a injeção de meio de contraste endovenoso e NÃO será aplicado nenhum tipo de medicação durante os testes realizados nesta pesquisa.
- h) Na possibilidade de gestação, a senhora deve informar a equipe de pesquisa e a senhora será excluída do estudo.

- i) Os protocolos de imagem específicos desta pesquisa NÃO têm finalidade diagnóstica. No entanto, todos os exames serão analisados por um médico radiologista especializado e, na eventualidade de um achado fortuito, o senhor(a) será informado(a).
- j) Os testes neuropsicológicos ou cognitivos serão realizados por profissional especializada. Eles consistem em uma série de entrevistas e tarefas executivas que testam funções mentais ou intelectuais e podem detectar alterações cognitivas ou quadros demenciais. O resultado dos testes é sigiloso e não será utilizado como ferramenta diagnóstica.
- k) O senhor (a) não terá nenhum benefício direito oriundo da participação na pesquisa.
- l) Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A investigadora executante do projeto é a Dra. **Carolina de Medeiros Rimkus** que pode ser encontrada na Av. Dr. Ovídio Pires Campos s/n. Ressonância Magnética – Tel.: 30697619. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br;
- m) É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- n) Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- o) Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
- p) O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado para os projetos oriundos desta linha de pesquisa.
- q) Estou ciente que os dados dos meus exames de ressonância magnética e testes neuropsicológicos serão armazenados em um banco de dados do Departamento de Radiologia da FMUSP, de maneira anônima, e poderão ser utilizados pela pesquisadora responsável e pela pesquisadora executante em outros projetos de neurociências dos quais elas participem ou colaborem.

Acredito ter sido bem informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Análise de gráficos corticais e a desconexão encefálica na esclerose múltipla**”

Eu discuti com a Dra. **Carolina de Medeiros Rimkus** sobre a minha livre decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, _____

Assinatura do paciente / representante legal: _____

Data: __/__/__

Assinatura da testemunha: _____

Data: __/__/__

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dra. Carolina de Medeiros Rimkus – CRM 111750

Pesquisadora Executante

Medica radiologista

Dra. Claudia da Costa Leite – CRM 65349

Orientadora–Pesquisadora Responsável

Chefe do Serviço de Ressonância Magnética

Anexo E - Carta de aprovação da pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO LONGITUDINAL POR ESPECTROSCOPIA DE PROTONS MULTIVOXEL NO CORPO CALOSO E ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE

Pesquisador Responsável: Eliane Correa Miotto

Versão: 01

Pesquisador Executante: Izadora Nogueira Fonte Boa

CAAE: 45864015.3.0000.0068

Co-autores: Maria Concepción García Otaduy, Claudia Leite, Samira Luísa de Apóstolos

Pereira, Carolina de Medeiros Rimkus, Thiago Junqueira, Dagoberto Callegaro, Kenia Repiso Campanholo e Melissa Rodrigues de Almeida.

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Eliane Correa Miotto

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13651

Número do Parecer: 1.151.173

Data da Relatoria: 15/07/2015

Apresentação do Projeto: Trata-se de projeto que estende uma pesquisa já realizada durante o doutorado e que se constituirá no projeto de pós-doutorado, visando desta vez correlacionar os dados da avaliação neuropsicológica e com as imagens do corpo caloso através do estudo por RM em pacientes com Esclerose Múltipla (EM).

Objetivo da Pesquisa: Análise longitudinal das alterações do comportamento cognitivo de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente e das variações do corpo caloso por estudo longitudinal por estudo multivoxel de prótons (RM).

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Sem riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa interessante sobretudo porque irá compor um universo de avaliações que já vem sendo feitas em pacientes com EM comparando diferentes análises comportamentais e estruturas anatômicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequado.

Recomendações: Sem recomendações especiais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto muito adequado.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 22 de Julho de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo F - Carta de modificação do projeto de pesquisa conforme orientações da banca examinadora no exame admissional

À CAPPEsq

Número registro online: 13651

Número do parecer: 1.151.173

CAAE: 45864015.3.0000.0068

São Paulo, 24 de Novembro de 2015

O projeto de pesquisa de mestrado "Avaliação longitudinal por espectroscopia de prótons multivoxel no corpo caloso e alterações cognitivas em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente" tem como pesquisadora responsável Profa. Dra Eliane Correa Miotto, sendo a pesquisadora executante Izadora Nogueira Fonte Boa. O projeto foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPEsq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) no dia 02/06/2015. A carta oficial de aprovação do projeto de mestrado foi disponibilizada no dia 22/06/2015. Número registro online: 13651. Número do parecer: 1.151.173. CAAE: 45864015.3.0000.0068.

Até o presente momento todos os dados da amostra deste estudo foram coletados. Além disso, as principais análises estatísticas, que por sua vez respondem os objetivos principais do presente estudo, também foram realizadas. Como se trata de um estudo longitudinal, a mesma coorte foi submetida ao protocolo de avaliação neuropsicológica em dois momentos. A primeira coleta de dados foi realizada em 2009 e 2010 (Projeto previamente aprovado pela CAPPEsq N. 0064) e a segunda em 2015 (Projeto atual, CAPPEsq N. 13651). Dos 29 pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) que foram avaliados cognitivamente no *baseline* e *follow up*, 15 destes possuem também os dados radiológicos contemplados nos objetivos do projeto.

O exame admissional para ingressar no mestrado no Departamento de Neurologia da FMUSP foi realizado no dia 16/11/2015. Os membros da banca sugeriram que fossem apenas incluídos na dissertação os dados neuropsicológicos referentes às alterações cognitivas dos pacientes, excluindo desta forma os dados de ressonância magnética e espectroscopia. Uma vez que todos esses dados já foram coletados, a pesquisadora executante, orientadora e os colaboradores do projeto planejam publicar os dados de

neuroimagem em revista internacional e manter as alterações cognitivas para o mestrado. Por este motivo, o tema da dissertação passará a ser "Alterações cognitivas em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente: um estudo longitudinal".

A previsão era que o estudo fosse realizado em julho/2015 até agosto/2017. No entanto, diante da solicitação da banca examinadora para alteração do projeto solicita-se prorrogação de mais 6 meses para a conclusão da dissertação.

Atenciosamente

Eliane Correa Miotto
Livre Docente e Orientadora Plena da Pós-Graduação
Departamento de Neurologia da FMUSP

Anexo G - Protocolo de Avaliação Neuropsicológica – Folha de respostas

Nome: _____ Ocupação: _____ RGHC _____

DN: _____ Escolaridade: _____ Idade: _____ Lateralidade: _____

MEEM – Orientação temporal: Dia da semana (...../1) Dia do mês (...../1) Mês (...../1) Ano (...../1) Hora aproximada (...../1)

Orientação Espacial: Loc. genérico (hospital) (...../1) Loc. Espec. (andar/setor) (...../1) Bairro/Rua próx. (...../1) Cidade (...../1) Estado (...../1)

Memória de Fixação: caneca, tapete, tijolo (...../3) Atenção/Cálculo: 100-7 ou MUNDO (...../5) Memória de Evocação: (...../3)

Linguagem: NOMEIE relógio-caneta (...../2) REPITA "nem aqui, nem ali, nem lá" (...../1) OBEDEÇA "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (...../3) LEIA (...../1) ESCREVA (...../1) Praxia Construtiva (...../1) TOTAL...../30

FECHE OS OLHOS

HVLT	LISTA	TRIAL 1	TRIAL 2	TRIAL 3	TARDIA	Evoc. Imediata
LEAO						
ESMERALDA						
CAVALO						
CABANA						
SAFIRA						
HOTEL						
CAVERNA						
RUBI						
TIGRE						
PEROLA						
VACA						
CHALE						
TOTAL						

RECONHECIMENTO	CAVALO	S	LEAO	S	LENCO	N	CACHORRO	N	GATO	N	Rec.....
TOPAZIO	N	CASA	N	PEROLA	S	APARTAMENTO	N	HOTEL	S		
CAVERNA	S	RUBI	S	CHALE	S	CENTAVO	N	VACA	S		
BALAO	N	TIGRE	S	ESMERALDA	S	CABANA	S	DIAMANTE	N		
CAFE	N	BARCO	N	SAFIRA	S	MONTANHA	N	AC.....	FP.....		

BVMT	
EVOC. IMEDIATA (.....)	
Ts.....P.....ille	
EVOC. TARDIA (.....)	
Ts.....P.....ille	

RECONHECIMENTO	
1. S	7. S
2. N	8. N
3. S	9. S
4. N	10. N
5. N	11. N
6. S	12. S

Total: (.....-.....=.....)

Ts.....P.....ille

DÍGITOS		SPAN VISUAL	
Ordem Direta	Ordem Indireta	Ordem Direta	Ordem Indireta
1-7	2-4	2-6	3-6
6-3	5-7	8-4	7-4
5-8-2	4-1-5	2-7-5	6-8-5
6-9-4	6-2-9	8-1-6	3-1-8
6-4-3-9	3-2-7-9	3-2-8-4	8-4-1-6
7-2-8-6	4-9-6-8	2-6-1-5	5-2-4-1
4-2-7-3-1	1-5-2-8-6	5-3-4-6-1	4-6-8-5-2
7-5-8-3-6	6-1-8-4-3	3-5-1-7-2	8-1-6-3-7
6-1-9-4-7-3	5-3-9-4-1-8	1-7-2-8-5-4	7-1-8-3-6-2
3-9-2-4-8-7	7-2-4-8-5-6	7-3-6-1-4-8	3-6-1-7-5-4
5-9-1-7-4-2-8	8-1-2-9-3-6-5	8-2-5-3-4-1-6	1-5-2-7-4-3-8
4-1-7-9-3-8-6	4-7-3-9-1-2-8	4-2-6-8-3-7-5	6-7-4-3-1-5-2
3-8-2-9-5-1-7-4	7-2-8-1-9-6-5-3	7-5-6-3-8-7-4-2	
5-8-1-9-2-6-4-7	9-4-3-7-6-2-5-8	1-6-7-4-2-8-5-3	
2-7-5-8-6-2-5-8-4			
7-1-3-9-4-2-5-6-8	OD.....+OI.....=.....		

SYMBOL

1 5 2 1 3 6 2 4 1 6 / 2 1 6 1 2 4 6 1 2 5 6 3 4 1 2 6 9 4 3 8 4 5 7 8 1 3 7 4 8 5 2 9 3 4 7 2 4 5 1 6

4 1 5 6 7 9 8 3 6 4 9 5 8 3 6 7 4 5 2 3 7 9 2 8 1 6 9 7 2 3 6 4 9 1 7 2 5 6 8 4 2 8 7 9 3 7 8 5 1 9

2 1 4 3 6 5 2 1 6 4 2 1 6 9 7 3 5 4 1 9 Total M Sd Zs P ille

WISCONSIN		BOSTON																																																												
<p>Total P Iile</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>1.</td><td>16.</td><td>31.</td><td>46.</td><td rowspan="15" style="text-align: center; vertical-align: middle;"> Total Zs..... Ts..... P..... </td> </tr> <tr><td>2.</td><td>17.</td><td>32.</td><td>47.</td></tr> <tr><td>3.</td><td>18.</td><td>33.</td><td>48.</td></tr> <tr><td>4.</td><td>19.</td><td>34.</td><td>49.</td></tr> <tr><td>5.</td><td>20.</td><td>35.</td><td>50.</td></tr> <tr><td>6.</td><td>21.</td><td>36.</td><td>51.</td></tr> <tr><td>7.</td><td>22.</td><td>37.</td><td>52.</td></tr> <tr><td>8.</td><td>23.</td><td>38.</td><td>53.</td></tr> <tr><td>9.</td><td>24.</td><td>39.</td><td>54.</td></tr> <tr><td>10.</td><td>25.</td><td>40.</td><td>55.</td></tr> <tr><td>11.</td><td>26.</td><td>41.</td><td>56.</td></tr> <tr><td>12.</td><td>27.</td><td>42.</td><td>57.</td></tr> <tr><td>13.</td><td>28.</td><td>43.</td><td>58.</td></tr> <tr><td>14.</td><td>29.</td><td>44.</td><td>59.</td></tr> <tr><td>15.</td><td>30.</td><td>45.</td><td>60.</td></tr> </table>	1.	16.	31.	46.	Total Zs..... Ts..... P.....	2.	17.	32.	47.	3.	18.	33.	48.	4.	19.	34.	49.	5.	20.	35.	50.	6.	21.	36.	51.	7.	22.	37.	52.	8.	23.	38.	53.	9.	24.	39.	54.	10.	25.	40.	55.	11.	26.	41.	56.	12.	27.	42.	57.	13.	28.	43.	58.	14.	29.	44.	59.	15.	30.	45.	60.
1.	16.	31.	46.	Total Zs..... Ts..... P.....																																																										
2.	17.	32.	47.																																																											
3.	18.	33.	48.																																																											
4.	19.	34.	49.																																																											
5.	20.	35.	50.																																																											
6.	21.	36.	51.																																																											
7.	22.	37.	52.																																																											
8.	23.	38.	53.																																																											
9.	24.	39.	54.																																																											
10.	25.	40.	55.																																																											
11.	26.	41.	56.																																																											
12.	27.	42.	57.																																																											
13.	28.	43.	58.																																																											
14.	29.	44.	59.																																																											
15.	30.	45.	60.																																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left;">STROOP</th> <th style="text-align: left;">TMT</th> <th style="text-align: left;">Figura de REY</th> </tr> <tr> <td>A.....</td> <td>A.....</td> <td>Cópia</td> </tr> <tr> <td>B.....</td> <td>B.....</td> <td>Memória</td> </tr> <tr> <td>C.....</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	STROOP	TMT	Figura de REY	A.....	A.....	Cópia	B.....	B.....	Memória	C.....																																																				
STROOP	TMT	Figura de REY																																																												
A.....	A.....	Cópia																																																												
B.....	B.....	Memória																																																												
C.....																																																														
<p>FAS Zs P Iile CATEG. Zs P Iile</p>																																																														
<p>SEQUÊNCIA DE NÚMEROS E LETRAS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"> 1. L-2(2-L) 2. B-5(5-B) 3. 6-P(6-P) </td> <td style="width: 25%;"> 1. W-8-H-5-F-3 2. 6-G-9-A-2-S 3. M-4-E-7-Q-2 </td> <td style="width: 25%;"> 1. H-1-8(1-8-H) 2. R-4-D(4-D-R) 3. F-7-L(7-F-L) </td> <td style="width: 25%;"> 1. 5-T-9-J-A-X-7 2. E-1-H-8-R-4-D 3. R-3-B-4-NZ-1-C </td> </tr> <tr> <td> 1. V-1-J-5(1-5-J-V) 2. T-9-A-3(3-9-A-T) 3. 7-N-4-L(4-7-L-N) </td> <td> 1. 5-H-9-S-2-N-6-A 2. D-1-R-9-B-4-K-3 3. D-1-R-9-B-4-K-3 </td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td> 1. 5-P-3-Y-9 2. 8-D-6-G-1 3. K-2-G-7-S </td> <td colspan="3" style="text-align: center;">TOTAL</td> </tr> </table>		1. L-2(2-L) 2. B-5(5-B) 3. 6-P(6-P)	1. W-8-H-5-F-3 2. 6-G-9-A-2-S 3. M-4-E-7-Q-2	1. H-1-8(1-8-H) 2. R-4-D(4-D-R) 3. F-7-L(7-F-L)	1. 5-T-9-J-A-X-7 2. E-1-H-8-R-4-D 3. R-3-B-4-NZ-1-C	1. V-1-J-5(1-5-J-V) 2. T-9-A-3(3-9-A-T) 3. 7-N-4-L(4-7-L-N)	1. 5-H-9-S-2-N-6-A 2. D-1-R-9-B-4-K-3 3. D-1-R-9-B-4-K-3			1. 5-P-3-Y-9 2. 8-D-6-G-1 3. K-2-G-7-S	TOTAL																																																			
1. L-2(2-L) 2. B-5(5-B) 3. 6-P(6-P)	1. W-8-H-5-F-3 2. 6-G-9-A-2-S 3. M-4-E-7-Q-2	1. H-1-8(1-8-H) 2. R-4-D(4-D-R) 3. F-7-L(7-F-L)	1. 5-T-9-J-A-X-7 2. E-1-H-8-R-4-D 3. R-3-B-4-NZ-1-C																																																											
1. V-1-J-5(1-5-J-V) 2. T-9-A-3(3-9-A-T) 3. 7-N-4-L(4-7-L-N)	1. 5-H-9-S-2-N-6-A 2. D-1-R-9-B-4-K-3 3. D-1-R-9-B-4-K-3																																																													
1. 5-P-3-Y-9 2. 8-D-6-G-1 3. K-2-G-7-S	TOTAL																																																													
<p>MEMÓRIA LÓGICA (WMS-R)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left;">IMEDIATA</th> <th style="text-align: left;">TARDIA</th> </tr> <tr> <td> <p>História A</p> <p>Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em R\$ 560,00. / Ela tinha quatro /crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias / Os policiais / emocionados pela história da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela /.</p> <p>História B</p> <p>Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / a noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos /para Curitiba /quando seu eixo / quebrou /O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala / Ele foi atirado / contra o painel / e foi fortemente sacudido / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou / Ele rapidamente respondeu / "Aqui é o gafanhoto" /</p> <p>História A + B=+.....=.....</p> </td> <td> <p>História A</p> <p>Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em R\$ 560,00. / Ela tinha quatro /crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias / Os policiais / emocionados pela história da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela /.</p> <p>História B</p> <p>Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / a noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos /para Curitiba /quando seu eixo / quebrou /O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala / Ele foi atirado / contra o painel / e foi fortemente sacudido / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou / Ele rapidamente respondeu / "Aqui é o gafanhoto" /</p> <p>História A + B=+.....=.....</p> </td> </tr> </table>		IMEDIATA	TARDIA	<p>História A</p> <p>Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em R\$ 560,00. / Ela tinha quatro /crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias / Os policiais / emocionados pela história da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela /.</p> <p>História B</p> <p>Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / a noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos /para Curitiba /quando seu eixo / quebrou /O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala / Ele foi atirado / contra o painel / e foi fortemente sacudido / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou / Ele rapidamente respondeu / "Aqui é o gafanhoto" /</p> <p>História A + B=+.....=.....</p>	<p>História A</p> <p>Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em R\$ 560,00. / Ela tinha quatro /crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias / Os policiais / emocionados pela história da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela /.</p> <p>História B</p> <p>Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / a noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos /para Curitiba /quando seu eixo / quebrou /O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala / Ele foi atirado / contra o painel / e foi fortemente sacudido / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou / Ele rapidamente respondeu / "Aqui é o gafanhoto" /</p> <p>História A + B=+.....=.....</p>																																																									
IMEDIATA	TARDIA																																																													
<p>História A</p> <p>Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em R\$ 560,00. / Ela tinha quatro /crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias / Os policiais / emocionados pela história da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela /.</p> <p>História B</p> <p>Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / a noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos /para Curitiba /quando seu eixo / quebrou /O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala / Ele foi atirado / contra o painel / e foi fortemente sacudido / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou / Ele rapidamente respondeu / "Aqui é o gafanhoto" /</p> <p>História A + B=+.....=.....</p>	<p>História A</p> <p>Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em R\$ 560,00. / Ela tinha quatro /crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias / Os policiais / emocionados pela história da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela /.</p> <p>História B</p> <p>Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / a noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos /para Curitiba /quando seu eixo / quebrou /O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala / Ele foi atirado / contra o painel / e foi fortemente sacudido / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou / Ele rapidamente respondeu / "Aqui é o gafanhoto" /</p> <p>História A + B=+.....=.....</p>																																																													
<p>HAD</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>C</td><td>A</td><td>A</td><td>A</td><td>A</td><td>A</td><td>A</td><td>A/8</td> </tr> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D/9</td> </tr> </table>		C	A	A	A	A	A	A	A/8	D	D	D	D	D	D	D	D/9																																													
C	A	A	A	A	A	A	A/8																																																							
D	D	D	D	D	D	D	D/9																																																							

9 REFERÊNCIAS

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1139-51.
2. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, Malentacchi G, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Mortilla M, Fonda C, De Stefano N; TuSCIMS Study Group. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010;16(12):1474-82.
3. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1157-9.
4. Strober LB, Rao SM, Lee JC, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(4):473-81.
5. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, De Rosa A, Carotenuto A, Saccà F, Maniscalco GT, Brescia Morra V. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler.* 2016;22(5):659-67.

6. Tulving E. Organization of memory: quo vadis? In: Gazzaniga MS. *The cognitive neurosciences*. Cambridge: The MIT press, 1995. p. 839-847.
7. Brissart H, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurol Sci*. 2012;33(5):1117-23.
8. Brandt JB, Benedict RHB. *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*. Lutz: PAR, 2001.
9. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986;8(5):503-42.
10. Beatty WW, Wilbanks SL, Blanco CR, Hames KA, Tivis R, Paul RH. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1996;18(1):56-62.
11. Defer GL, Daniel F, Marié RM. Study of episodic memory in multiple sclerosis using the California Verbal Learning Test: the data favour altered encoding. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(8-9):852-7.
12. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):41-6.

13. Campanholo KR, Callegaro D, Adda CC. Esclerose múltipla: alterações neuropsicológicas. In: Miotto EC, Lucia MCS, Scaff M. *Neuropsicologia clínica*. 2. ed. São Paulo: Gen, 2017. Cap. 10.
14. Moreira M. Aspectos históricos. In: Tilbery CP. *Esclerose múltipla no Brasil*. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 1.
15. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*. 2012;103(2):73-96.
16. Pereira AG. *Evolução das funções cognitivas psíquicas e motoras dos pacientes portadores de esclerose múltipla*. 2013. 124f. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
17. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15(2):115-36.
18. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2002;34(4):379-83.
19. Organização Mundial da Saúde. *Classificação internacional da funcionalidade, incapacidade e saúde*. Lisboa: OMS, 2004. Disponível em: <http://www.inr.pt/uploads/docs/cif/CIF_port_%202004.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2016.

20. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1273-8.
21. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-32.
22. Melcon MO, Melcon CM, Bartoloni L, Cristiano E, Duran JC, Grzesiuk AK, Fragoso YD, Brooks JB, Díaz V, Romero García KM, Cabrera Gomez JA, Abad P, Islas MA, Gracia F, Diaz de Bedoya VF, Ruiz ME, Hackembruch JH, Oehninger C, Ketzoian CN, Soto A; Grupo Colaborativo Multicéntrico para el Estudio de la Esclerosis Múltiple en America Latina y el Caribe (GEEMAL). Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler*. 2013;19(2):145-52.
23. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurologia*. 2010;25(5):309-13.
24. Flores MM, García GA. Prevalencia de esclerosis múltiple en el municipio de San Pedro Garza García, Nuevo León. *Avances*. 2016:7-10. Disponível em: <http://www.cmzh.com.mx/media/107613/rev_09_prevalencia_de_esclerosis_mltiple_en_el_municipio_de_san_pedro_garza_garc_a-nuevo_le_n.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2016.

25. Callegaro D, de Lolio CA, Radvany J, Tilbery CP, Mendonça RA, Melo AC. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):11-4.
26. da Gama Pereira AB, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FF, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572-9.
27. Kelian GLR. Critérios diagnósticos. In: Tilbery CP. *Esclerose múltipla no Brasil*. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 4.
28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
29. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.

30. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
31. Tilbery CP. Quadro clínico. In: Tilbery CP. *Esclerose múltipla no Brasil*. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 5.
32. Kim W, Kim HJ. Multiple sclerosis. *J Korean Med Assoc.* 2009; 52(7):665-76.
33. Miotto EC. Avaliação neuropsicológica e funções cognitivas. In: Miotto EC, Lucia MCS, Scaff M. *Neuropsicologia clínica*. 2. ed. São Paulo: Gen, 2017. Cap. 1.
34. Goldstein LH, McNeil JE. *Clinical neuropsychology: a practical guide to assessment and managment for clinicians*. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2004.
35. Bueno OFA, Oliveira MGM. Memória e amnésia. In: Santos FH, Andrade VM, Bueno OFA. *Neuropsicologia hoje*. 2. ed. Porto Alegre: Armed, 2015. Cap. 8.
36. Nabas TR, Xavier GF. Atenção. In: Santos FH, Andrade VM, Bueno OFA. *Neuropsicologia hoje*. 2. ed. Porto Alegre: Armed, 2015. Cap. 5.

37. Sohlberg MM, Mateer CA. Controle dos distúrbios da atenção. In: Sohlberg MM, Mateer CA. *Reabilitação cognitiva: uma abordagem neuropsicológica integrada*. São Paulo: Gen, 2015. Cap. 5.
38. Miotto EC. Reabilitação neuropsicológica das disfunções executivas e nos déficits atencionais em adultos. In: Miotto EC. *Reabilitação neuropsicológica e intervenções comportamentais*. São Paulo: Gen, 2015.
39. Sohlberg MM, Mateer CA. Controle dos sintomas disexecutivos. In: Sohlberg MM, Mateer CA. *Reabilitação cognitiva: uma abordagem neuropsicológica integrada*. São Paulo: Gen, 2015. Cap. 8.
40. Beckerman H, Kempen JC, Knol DL, Polman CH, Lankhorst GJ, de Groot V. The first 10 years with multiple sclerosis: the longitudinal course of daily functioning. *J Rehabil Med*. 2013;45(1):68-75.
41. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M, MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-17.
42. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*. 2007;14(10):919-27.
43. Benedict RH, Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):67-72.

44. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol.* 2007;57(4):193-202.
45. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81.
46. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
47. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment.* 2002;9(3):254-60.
48. Wechsler D. *Wechsler memory Scale (WMS-III)*. 3ª Ed. New York: Oxford University Press; 1991.
49. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
50. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test*. 9. ed. Los Angeles: University of Michigan, 2002.
51. Benedict RHB. *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*. Lutz: PAR, 1997.

-
52. Rey A. *Figuras Complexas de Rey - Manual*. Adaptação brasileira de: Oliveira MS, Rigoni MS. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1999.
 53. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976;12(4):313-24.
 54. Wechsler D. *WAIS III - Escala de inteligência Wechsler para adultos*. Adaptação brasileira de Nascimento E. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.
 55. Goodglass H, Kaplan E, Barresi B. *Assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972.
 56. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual do Inventário de Depressão de Beck - BDI-II*. Adaptação brasileira de: Gorenstein C, Wang Y-P, Argimon IL, Werlang BSG. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2011.
 57. Fuso SF, Callegaro D, Pompéia S, Bueno OF. Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):205-11.
 58. Faglioni P, Bertolani L, Botti C, Merelli E. Verbal learning strategies in patients with multiple sclerosis. *Cortex*. 2000;36(2):243-63.
 59. Jønsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sørensen P, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):77-85.

60. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP; Copaxone Study Group. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci.* 2007;255(1-2):57-63. Epub 2007 Feb 28.
61. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):38-43.
62. Nygaard GO, Celius EG, de Rodez Benavent SA, Sowa P, Gustavsen MW, Fjell AM, Landrø NI, Walhovd KB, Harbo HF. A Longitudinal Study of Disability, Cognition and Gray Matter Atrophy in Early Multiple Sclerosis Patients According to Evidence of Disease Activity. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135974.
63. Nourbakhsh B, Nunan-Saah J, Maghzi AH, Julian LJ, Spain R, Jin C, Lazar A, Pelletier D, Waubant E. Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Jan;5:47-52.
64. Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(3):184-91.

-
65. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, Zambito-Marsala S, Moretti R, Bratina A, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(6):773-80.
66. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):878-85.
67. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-17.
68. Campanholo KR, Fonte-Boa I, Hodroj FCSA, Guerra GRB, Miotto EC, Lucia MCS. Impact of sociodemographic variables on executive functions. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):1-9.
69. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*. 2015;15:40.

70. Loschiavo-Alvares FQ. Avaliação da funcionalidade e em idosos. In: Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Cosenza RM. Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional. Porto Alegre: Artmed, 2013.